

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

Patent Office

[Dutch coat of arms] (12) A LAYING OPEN TO PUBLIC INSPECTION (11) 8602556

The Netherlands

(19) THE NETHERLANDS

- (54) Release Device for the Release of a Composition that Reacts to Heat
- (51) Int. Cl.⁴: A61K9/66, A61J3/07
- (71) Applicant: Alza Corporation of Palo Alto, California, United States of America
- (74) Agents: G.F. van der Beek et al.
NEDERLANDSCH OCTROOIBUREAU
Joh. de Wittlaan 15
2517 JR The Hague

-
- (21) Application No. 8602556
- (22) Filed on October 10, 1986
- (32) --
- (33) --
- (31) --
- (62) --

-
- (43) Laid open to public inspection on May 2, 1988

The documents that are attached to this sheet are a copy of the originally filed description together with claim(s) and, if applicable, drawing(s).

RELEASE DEVICE FOR THE RELEASE OF A COMPOSITION THAT REACTS TO HEAT

This invention pertains to a release device that is both novel and useful. More particularly, the invention pertains to an osmotic release device for the release of a composition, which reacts to heat, with a beneficial agent therein, whereby this release takes place to usage surroundings at a controlled speed over the course of time.

Release devices for the release of a beneficial agent to usage surroundings are known technically. For example, US patent specification 3,760,984 (Theeuwes) discloses a release device that comprises a holder, which is capable of being shrunk by means of heat, and that is provided on the outside with an osmotic solute and a layer that is separated therefrom that comprises a polymer that is permeable to liquids. The release device is provided with a plug in order to fill the holder. The operation of the release device is based on the ability of a liquid to be imbibed into the device, whereby this liquid dissolves the solute and, as a result, a solution is formed that exerts pressure on the shrinkable holder and, as a result, it shrinks and releases the agent from the device. US patent specification 3,865,108 (Hartop) discloses a release device that comprises a compressible inner tube that contains a medicinal drug in a basic component that is formed from a swellable material. The device releases the medicinal drug as a result of the fact that the base and the components take up liquid from the surroundings and exert pressure on the compressible tube as a result of which the medicinal drug is driven out of the tube. Wichterle discloses a release device in US patent specification 3,971,376, whereby this release device comprises a capsule with walls that are made from one piece of material that is formed from a crosslinked gel that is capable of swelling in liquids. A textile fabric is incorporated in the material and provides strength and reduces problems that can arise as a consequence of the poor mechanical properties of the material when liquid is taken up at the time of operating the release device. Eckenhoff et al. disclose an improvement of an osmotic release device in US patent specification 3,987,790, whereby this release device comprises a line for filling a small pouch in the device. The device operates as a result of the fact that an osmotically active solute imbibes liquid into the device, and this liquid exerts hydraulic pressure on the pouch as a result of which it is compressed and the agent is squeezed out of the release device. US patent specification 3,995,631 (Higuchi et al.) describes a small pouch that is provided on the outside with a layer of an osmotic solute and a wall that is separated therefrom and that is formed from a material with a controlled permeability with respect to liquids. When the device is in use, a solution of the solute is formed that exerts pressure on the pouch; as a result of this, the agent is released from the pouch. Eckenhoff et al. disclose a release device in US patent specification 4,320,758, whereby this release device comprises a small flexible pouch, a casing comprising a dispersion of an osmotically active solute in a soluble polymer, and an outer wall that is permeable to liquids. The device releases a medicinal drug as a result of the fact that the casing imbibes water into the space between the outer wall and the pouch and thereby exerts hydraulic pressure on the pouch; as a result of this, the pouch is compressed and the medicinal drug is released from it.

The above mentioned release devices are usable for the release of a number of agents to usage surroundings, and these devices represent a commercial advance in dosing technology; however, it will be clear to someone who is skilled in the art that cases exist in which a release device, which has been made with a novel and inventive improvement, can be used and applied both generally and commercially in dosing technology. If, for example, a release device were made without a flexible pouch and without a woven component - whereby this signifies an improvement as a result of the fact that the number of steps and components that are needed for the manufacture of the release device are reduced - then such a device would gain acceptance immediately, and would represent an important improvement technically. If a release device were offered that does not have the limitation of the release devices in accordance with the prior art - namely that only dissolved or suspended agents are released - and that can now release agents that are soluble or insoluble in liquid or solid or similar forms, then such a release device would also be appreciated, and would likewise make a valuable contribution to the sectors comprising science, medicine, and commerce.

Thus an immediate objective of the invention is to provide a novel release device for the release of beneficial agents in all forms to usage surroundings, whereby this signifies an improvement in dosing technology.

Another objective of the invention is to provide a release device that is independent, self-starting, and self-driving in liquid surroundings, and that is easy to manufacture, and that can be used for the release of beneficial agents to animals, including humans, and to other biological and non-biological usage surroundings.

A subsequent objective of the invention is to provide a release device that can contain a hydrophobic composition, which reacts to heat and which has insoluble or soluble medicinal drugs therein, whereby this composition, which reacts to heat, undergoes a change in form as a consequence of the temperature of the biological surroundings, and becomes liquid, semi-solid, etc., and thereby accelerates the process of release from the device.

Yet another objective of the invention is to provide a release device that comprises a compartment, which contains a temperature-sensitive composition, and an expander component, which partially encloses the composition, and a semi-permeable outer wall, which encloses the component and the compartment, and a release passageway, whereby the release device releases the composition as a result of the combined physico-chemical effects of the composition's melting and becoming liquid, semi-solid etc., whereby the composition maintains an immiscible interface with the expandable component, and the expandable component swells and thereby expels a corresponding quantity of the composition from the device.

Yet a further objective of the invention is to provide a release device that is empty until it is filled with a solid composition, which becomes liquid at an elevated temperature, whereby, in the filled state, it can administer the composition, which becomes liquid, as a complete pharmaceutical course of treatment over a certain period of time, whereby intervention is necessary only at the beginning and end of the course of treatment.

Another objective of the invention is to provide a release device that can release beneficial agents that are taken up in a lipophilic, pharmaceutically acceptable vehicle, which reacts to heat and which melts in the presence of thermal energy to give a harmless composition that is capable of being administered, whereby irritation of mammalian tissue and interaction with mammalian protein tissue are avoided to a significant extent.

A subsequent objective of the invention is to provide an osmotic release device that comprises a eutectic composition, which is formed from at least two components and at least one medicinal drug, whereby this composition has a melting point at approximately the temperature of a warm-blooded animal and which, at that temperature, is released to the animal from the device.

Yet another objective of the invention is to provide a release device that can contain a hydrophilic composition, which reacts to heat and which contains medicinal drugs that range from insoluble through to soluble, whereby the composition that reacts to heat changes form and becomes capable of being administered as a consequence of the supply of energy from biological surroundings.

A subsequent objective of the invention is to provide a release device that contains a beneficial agent that is chemically unstable in aqueous surroundings and that can be taken up in a non-aqueous vehicle in the release device and that is shielded in the non-aqueous vehicle at the time of release from the device.

Other objectives, characterizing features, and advantages of the invention will become clear from the description, drawings, and claims that follow.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

In the drawings, which are not to scale but which serve to illustrate the different forms of embodiment of the invention, the various figures have the following significance.

Fig. 1 is a view of a release device that has been designed and manufactured for orally administering a beneficial agent to a warm-blooded animal.

Fig. 2 is a cross section of the release device of Fig. 1 along the line 2-2, in which the internal compartment and the thermodynamic components are illustrated, whereby these form the device that is manufactured as an integral release device.

Fig. 3 is a cross section of the device of Fig. 1 in which the compartment is filled with a temperature-sensitive composition with a beneficial agent therein.

Fig. 4 is a cross section of the opened device of Fig. 3 in which the expansion of the propulsive component is illustrated that is used for the release of a beneficial agent from the device.

Fig. 5 is a cross section of Fig. 1 in which a closure component in the compartment is illustrated.

Fig. 6 illustrates a form of embodiment of the invention in which the components of the device are set up concentrically.

Fig. 7 illustrates a form of embodiment of the invention in which the components of the device are set up in a subdivided circular manner.

Fig. 8 illustrates a form of embodiment of the invention in which the components of the device are set up in a layered manner.

Fig. 9 illustrates a form of embodiment of the invention in which the components of the device are set up in the form of a pouch.

Fig. 10 is a flow diagram for three processes for the manufacture of the release device that is provided by the invention.

Fig. 11 is a graph that illustrates the speed of release from a release device.

Fig. 12 is a graph that illustrates the total quantity of the composition that is released from the device.

In the figures and in the description, identical components in related figures have been indicated by identical numbers. The concepts and forms of embodiments thereof, which occur earlier in the description of their implementation and in the description of the drawings, are explained elsewhere in the description.

COMPREHENSIVE DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

The drawings are examples of novel and useful release devices for the release of a beneficial agent, and they are not to be construed as being limitative.

In Fig. 1, the release device 10 can be seen with a body 11, a wall 12, and a passageway 13 in the wall 12, whereby this passageway connects the interior of the device to the surroundings.

Fig. 2 is a cross section of the release device of Fig. 1 in which the device 10 comprises a body 11, a wall 12 around an internal compartment 14, and a passageway 13 in the wall 12, whereby this passageway connects the compartment 14 to the exterior of the device 10. The wall 12 is formed from a semi-permeable polymeric wall-forming composition, which is permeable to an external liquid but which is essentially impermeable to a beneficial agent and to other ingredients that are present in the compartment 14. The wall 12 is non-toxic and maintains its physical and chemical integrity throughout the life span of the release device 10.

Compartment 14 also contains a layer 15 of an expandable propulsive component that abuts the inside of the wall 12. The inner layer 15 partially encloses the compartment 14 except for an opening area 16 that is defined by the separated ends 17 of the layer 15. The inner layer 15 has a shape that corresponds to the shape of the semi-permeable wall 12 and the compartment 14. The layer 15 is manufactured from a hydrogel composition, which is either crosslinked or not crosslinked, and possesses osmotic properties such as the ability to imbibe an external liquid through the semi-permeable wall 12 and to exhibit an osmotic pressure gradient, over the semi-permeable wall 12, relative to a liquid outside the device 10.

Fig. 3 illustrates the device 10 of Fig. 1 in the form of a cross section. In Fig. 3, the device 10 comprises the same structural components as in Figs. 1 and 2, and, in the compartment 14, it also contains a beneficial agent 18, which is indicated by dots, and a heat-sensitive composition 19 that is indicated by wavy lines and that reacts to heat. The composition 19 is a release agent and a vehicle for the beneficial agent 18. The beneficial agent 18, which is located in compartment 14 and which can be released by the device, comprises agents that range from being insoluble through to being readily soluble in an aqueous liquid and a lipophilic medium. In a form of embodiment that is currently preferred, the composition 19, which reacts to heat, together with the agent 18 dispersed or dissolved homogeneously or heterogeneously therein, is formed from an anhydrous, heat-sensitive, hydrophilic or hydrophobic material that has approximately the properties of a solid substance at a temperature of 21°C or thereabouts, and has a melting point in the region of the body temperature of mammals of 37°C or thereabouts. In the invention, the terms "melting point", "softening point" or "[point of] becoming liquid" are used to indicate the temperature at which the composition, which reacts to heat, melts, goes into solution, or flows freely to give a vehicle that is capable of being administered, so that it can serve for releasing the agent 18 or 19.

When the release device 10 is in usage surroundings with a temperature of approximately 37°C, it releases the agent 18 via a combination of thermodynamic and kinetic effects. The heat-sensitive composition 19 then melts and forms a liquid-like, semi-solid, or similar phase that is capable of being delivered in order to release the agent 18 through the passageway 13. When the composition 19 melts, liquid is imbibed through the semi-permeable wall 12 by the hydrophilic layer 15 as a result of the tendency to achieve osmotic equilibrium; as a result of this, the layer 15 gradually swells and takes up more space in the compartment 14 while a non-mixing boundary is maintained at the interface. At the same time, the layer 15 pushes against the composition 19. As a result of the simultaneous expansion of the layer 15 and the contraction of the compartment 14 and the melting of the composition 19, the composition 19 with the agent 18 therein is released through the passageway 13 to the outside of the device 10. Figs. 3 and 4 together illustrate the operation of the device 10 for the release of the agent 18. In Fig. 3, the device 10 is illustrated at the beginning of the release procedure, and at the end of the release procedure in Fig. 4. The melting of the composition 19, and the immiscibility of the composition 19 and the expansion layer 15, and the swelling of the layer 15,

as can be seen in Fig. 4, with the associated volume reduction of compartment 14, as can be seen in Fig. 4, ensure that the agent 18 is released gradually and at a controlled speed.

Fig. 5 is a form of embodiment of the release device 10 of Figs. 1-4 in which a closure device 20 is also illustrated. The closure device 20 fits precisely into the compartment 14, and abuts the inner wall of the layer 15. The outside of the closure device 20 forms a liquid-proof sealing arrangement with the abutting portion of the inner surface of the layer 15. The closure device 20, which can be termed a plug, has a central hole 21 throughout its entire thickness. The hole 21 provides access to the interior of the device 10, and primarily to compartment 14, as a result of which the compartment 14 can be filled with the composition 19 with the beneficial agent 18 therein. At the same time, the hole 21 offers access to the passageway 13 in the semi-permeable wall 12 for the release, from the device 10, of the composition 19 with the beneficial agent 18 therein.

Figs. 6 and 7 illustrate other forms of embodiment of the release device 10 in accordance with the invention. The release device 10 of Figs. 6 and 7 is manufactured in accordance with a currently preferred process by co-extruding the structural components of the device 10. In Fig. 6, the device 10 is illustrated with the extremities 22 and 23 in the opened state, so that the structure of the device 10 can be seen. The device 10 essentially comprises a semi-permeable wall 24 that completely encloses the device (and hence also the extremities 22 and 23), and the expandable propulsive component 25, which is located in the middle, and a space 26 that is located inside it for the agent that reacts to heat. The device 10 also comprises a set of release openings 27 in the closed ends 22 and 23 of the semi-permeable wall 24 for the release of the composition with the beneficial agent, whereby these closed ends cannot be seen in the figure. Fig. 7 illustrates a device 10 that comprises a semi-permeable wall 28 that forms and delineates the outside of the device 10 and is cut through transversely at the ends 29 and 30 in the drawing, so that one can see the internal reservoir 31 for the agent, which reacts to heat, and a layer of a swellable propulsive component 32, whereby this layer abuts the agent that reacts to heat. Here, the device 10 has three release openings 33 through the semi-permeable wall 28 through which the beneficial agent can be released from the reservoir 31. One opening is located in the body of the device 10, and the other two are located at the closed extremities of the device. The device 10 of Figs. 6 and 7 operates as described above in usage surroundings.

Fig. 8 illustrates a rectangular embodiment of the device 10; however, the release device 10 can also have other shapes that are adapted to usage in certain liquid surroundings. In Fig. 8, the device 10 has been opened up along two of the lateral edges for the purpose of illustrating its internal structure. The device 10 comprises a release opening 35, a semi-permeable wall 36, a compartment 37 with a composition 38 that reacts to heat with a beneficial agent 39 therein, and a swellable propulsive agent 40. The device 10 serves for the release of the agent 39 as described above, i.e. the composition 38 that reacts to heat melts in the temperature range from 35 to 41°C, and the

composition 40, which abuts it in a layer-wise manner, then swells and forces the composition 39 through the opening 35.

Fig. 9 illustrates a release device 10 that can be manufactured in different sizes for use as a metering pump. In the form of embodiment that is illustrated, the device 10 has been miniaturized for use as an implant release device for administering a beneficial agent to an animal. The device 10 is illustrated in cross sectional form, and comprises a wall 41 of invariable shape that comprises, at least in part, a semi-permeable material surrounding an inwardly located swellable pouch-shaped component 42. The pouch 42 is an opened holder with an inner space 43 and an opening 50 that is closed by the closure device 44. The closure device 44 has a hole 45 that serves for filling and releasing. The pouch 42 contains a beneficial agent 44 and a vehicle composition 47 that reacts to heat. The passageway 49 in the semi-permeable wall 41 is located in the extension of the hole 45 for filling the device 10 and for releasing the beneficial agent 46 from the device.

Figs. 1-9 illustrate only a small number of the great variety of shapes, dimensions, and embodiments of devices for the release of beneficial agents to usage surroundings. The release device can be made for e.g. oral use with dimensions of 5 to 25 mm, or for use as an implant, an artificial gland, a device for implantation in the neck, womb, ear, nose, skin, vagina, rectum, rumen or first stomach of cattle, and as a subcutaneous release device. The release device can also be adapted for the release of an active agent in streams, in aquaria, on fields, in factories, in reservoirs, in laboratory equipment, in green houses, in transportation devices, in hospitals, in the ship building industry, for military objectives, in veterinary clinics, in nursing homes, on farms, in zoos, in chemical reactors, etc.

COMPREHENSIVE DESCRIPTION OF THE INVENTION

Surprisingly, it has now been found that the release device 10 can be provided with a wall comprising a semi-permeable material that does not have a disadvantageous effect on the host or an animal, and is permeable to an external aqueous liquid, such as water and biological liquids, and thereby remains essentially impermeable to agents such as medicinal drugs and osmotic agents, and it maintains its integrity in the presence of a thermotropic composition. The selective semi-permeable materials that form the outer wall are essentially insoluble in liquids, and they are essentially non-toxic and non-erodible.

Representative materials for forming the semi-permeable wall are, inter alia, semi-permeable homopolymers, semi-permeable copolymers, etc. In one form of embodiment, these materials are cellulose esters, cellulose monoesters, cellulose diesters, cellulose triesters, cellulose ethers, and cellulose ester ethers. These cellulose-like polymers have a degree of substitution (DS) at the anhydroglucose unit of more than 0 and ranging up to and including 3. The term degree of substitution is to be understood to mean the average number of hydroxyl groups that were originally

present in the anhydroglucose unit and that have been replaced by a substituting group or that have been converted into another group. The anhydroglucose unit can be either completely or partially substituted with groups such as acyl, alkanoyl, aroyl, alkyl, alkenyl, alkoxy, halogen, carboxyalkyl, alkyl carbamate, alkyl carbonate, alkyl sulfonate, alkyl sulfamate, and similar groups that form a semi-permeable polymer.

The following are included among the semi-permeable materials: cellulose acylate, cellulose diacylate, cellulose triacylate, cellulose acetate, cellulose diacetate, cellulose triacetate, cellulose monoalkylates, cellulose dialkylates, cellulose trialkylates, cellulose monoalkenylates, cellulose dialkenylates, cellulose trialkenylates, cellulose monoaroylates, cellulose diaroylates, cellulose triaroylates, etc. Polymers that can serve as examples are, inter alia, the following: cellulose acetate with a DS of 1.8 to 2.3 and an acetyl content of 32 to 39.9%; cellulose diacetate with a DS of 1 to 2 and an acetyl content of 21 to 35%; cellulose triacetate with a DS of 2 to 3 and an acetyl content of 34 to 44.8%, etc. More specific cellulose polymers are, inter alia, the following: cellulose propionate with a DS of 1.8 and a propionyl content of 38.5%; cellulose acetate propionate with an acetyl content of 1.5 to 7% and a propionyl content of 39 to 42%; cellulose acetate propionate with an acetyl content of 2.5 to 3%, an average propionyl content of 39.2 to 45%; and a hydroxyl content of 2.8 to 5.4%; cellulose acetate butyrate with a DS of 1.8 and an acetyl content of 13 to 15% and a butyryl content of 34 to 39%; cellulose acetate butyrate with an acetyl content of 2 to 29.5%, a butyryl content of 17 to 53%, and a hydroxyl content of 0.5 to 4.7%; cellulose triacylates with a DS of 2.9 to 3, such as cellulose trivalerate, cellulose trilaurate, cellulose tripalmitate, cellulose trioctanoate, and cellulose tripropionate; cellulose diesters with a DS of 2.2 to 2.6 such as cellulose disuccinate, cellulose dipalmitate, cellulose dioctanoate, cellulose propionate morpholinobutyrate, cellulose acetate butyrate, cellulose acetate phthalate, etc; mixed cellulose esters, such as cellulose acetate valerate, cellulose acetate succinate, cellulose propionate succinate, cellulose acetate octanoate, cellulose valerate palmitate, cellulose acetate heptanoate, etc. Semi-permeable polymers are known from US patent specification 4,077,407 and can be made in accordance with the processes that are described in Encyclopedia of Polymer Science and Technology, part 3, pages 325-354, 1964, published by Interscience Publishers, Inc., New York.

Other semi-permeable polymers are, inter alia, the following: cellulose acetaldehyde dimethyl acetate [sic], cellulose acetate ethyl carbamate, cellulose acetate methyl carbamate, cellulose dimethylamino acetate; semi-permeable polyamides; semi-permeable polyurethanes, semi-permeable polysulfones [typo]; semi-permeable sulfonated polystyrenes; crosslinked selective semi-permeable polymers that are formed by co-precipitating a polyanion and a polycation as disclosed in US patent specifications 3,173,876, 3,276,586, 3,541,005, 3,541,006, and 3,546,142; selective semi-permeable silicone rubber compounds; semi-permeable polymers as disclosed by Loeb and Sourirajan in US patent specification 3,133,132; semi-permeable polystyrene derivatives; semi-permeable poly(sodium styrene sulfate); semi-permeable poly(vinyl benzyltrimethylammonium chloride); a semi-permeable

polymer with a permeability to liquids from 10^{-1} to 10^{-7} cm³.mil (25.4 μm) per cm², per hour, per atmosphere, expressed per atmosphere of hydrostatic or osmotic pressure difference over the semi-permeable wall. These polymers are known technically from US patent specifications 3,845,770, 3,916,899, and 4,160,020, and from the Handbook of Common Polymers, by Scott, J.R. and Roff, W.J., 1971, published by the CRC Press, Cleveland, Ohio.

The materials, which are used for forming the swellable inner wall and the small pouch, are polymeric materials as such and polymeric materials that have been mixed with osmotic agents that react to water or a biological liquid and that imbibe liquid and swell to give a state of equilibrium. The polymer has the ability to retain a considerable portion of the imbibed liquid in its polymeric molecular structure. In a form of embodiment that is currently preferred, the polymers are gel polymers that are capable of swelling to a very great extent, and they thereby generally undergo a 2-50 fold increase in volume. The swellable hydrophilic polymers with osmotic properties are also known as osmo-polymers that can be either crosslinked or not crosslinked. The crosslinks can be covalent or ionogenic bonds, whereby the polymer has the ability to swell in the presence of a liquid, and - if it is not crosslinked - the polymer does not dissolve in an aqueous liquid. The polymers can be of vegetable, animal, or synthetic origin. Polymeric materials that are usable for the present objective are, inter alia, poly(hydroxyalkyl methacrylate) with a molecular weight from 5,000 to 5,000,000; polyvinylpyrrolidone with a molecular weight from 10,000 to 360,000; anionic and cationic expandable hydrogels; polyelectrolyte complexes; poly(vinyl alcohol) with a low acetate residue; a swellable mixture of agar and carboxymethyl cellulose; a swellable composition comprising methyl cellulose mixed with very slightly crosslinked agar; a copolymer that is capable of swelling with water and that is made by dispersing a finely divided copolymer of maleic anhydride with styrene, ethylene, propylene, or isobutylene; a polymer, which is capable of swelling with water, comprising N-vinylactams, etc.

Other polymers, which are capable of gelling and imbibing a liquid and retaining a liquid and which are usable for forming the hydrophilic expandable propulsive component are, inter alia, the following: pectin with a molecular weight ranging from 30,000 to 300,000; gelatine with a viscosity from 15 to 30 millipoise and a Bloom strength of 150 g; gelatine with a Bloom value of 160 to 250; polysaccharides such as agar, gum Arabic, karaya, tragacanth, algin, guar, and Carbopol^(R) an acidic carboxy polymer and salt derivatives thereof; polyacrylamides; indene maleic anhydride polymers that are capable of swelling with water; Good-rite^(R) a poly(acrylic acid) with a molecular weight from 80,000 to 200,000; Polyox^(R) a poly(ethylene oxide) with a molecular weight from 100,000 to 5,000,000; starch graft copolymers; Aqua-keep^(R) acrylate polymers with a water absorption capacity of 400 times their own weight; diesters of polyglucan [sic]; a mixture of crosslinked poly(vinyl alcohol) and polyvinylpyrrolidone; zein that is available as prolamine; poly(ethylene glycol) with a molecular weight from 4,000 to 100,000, etc. In a preferred form of embodiment, the expandable wall is formed from polymers and polymeric compositions that are capable of being molded thermally. Representative

polymers with hydrophilic properties are known from US patent specifications 3,865,108, 4,002,173, 4,207,893, and 4,327,725 and in the Handbook of Common Polymers, by Scott and Roff, published by the Cleveland Rubber Company, Cleveland, Ohio.

The osmotically active compound that can be mixed homogeneously or heterogeneously with the swellable polymer to give a propulsive wall is an osmotically active solute that is soluble in the liquid that is imbibed by the swellable polymer. These osmotically active compounds have an osmotic pressure gradient, over a semi-permeable wall, relative to an external liquid. Osmotically active compounds are also known as osmagents in dosing technology. Osmotically active osmagents, which are usable for this objective, are, inter alia, magnesium sulfate, magnesium chloride, sodium chloride, lithium chloride, potassium chloride, potassium sulfate, sodium sulfate, mannitol, urea, sorbitol, inositol, sucrose, glucose, etc. The osmotic pressure in atmospheres (atm) of the osmagents that are suitable for the invention is greater than zero atm, and generally ranges from 8 to 500 atm or more.

The swellable expandable polymer ensures the propulsive force for the release of a beneficial agent from the release device, and it also serves as a supportive matrix for an osmotically active solute. The osmotic solute can be mixed homogeneously or heterogeneously with the polymer and, as a result, the desired swellable wall or swellable pouch is formed. In a currently preferred form of embodiment, the composition comprises at least one polymer and at least one osmotic solute. In general, a composition comprises approximately 20 to 90% by weight of polymer, and 80 to 10% by weight of osmotic solute with a preferred composition of 35 to 75% by weight of polymer, and 65 to 25% by weight of osmotic solute.

The term beneficial agent that is used here means a composition, preparation, or compound that can be released with the intention of achieving a pre-determined beneficial and useful result. The following are included among these: algicides, antioxidants, air-purifying agents, biocides, catalysts, chemical reactants, cosmetic agents, medicinal drugs, disinfectants, fungicides, foodstuffs, agents that inhibit fertility and agents that promote fertility, foodstuff additives, fermentation agents, germicides, insecticides, agents that weaken microorganisms, nutrients, agents that promote plant growth and agents that inhibit plant growth, preservatives, surface active substances, sterilizing agents, sterilizers of sexual fertility, vitamins, and other compositions that are useful for the surroundings or for the environment of animals. The agent can range from being insoluble to being readily soluble in the temperature-sensitive material that is taken up in the device.

In the specification and claims, the term medicinal drug is to be understood to mean any physiologically or pharmacologically active substance that has a local or systemic effect in animals including warm-blooded animals, humans and primates, and birds, fish, domesticated animals, animals used in sport, animals used for breeding, laboratory animals, and animals in zoos. The term physiological here relates to the administration of a medicinal drug that leads to normal concentrations

and functions. The term pharmacological relates here to variations in the reaction to the quantities of the medicinal drug that are administered to the host (see Stedman's Medical Dictionary, 1966, published by Williams and Wilkins, Baltimore). An active medicinal drug that can be released comprises inorganic and organic medicinal drugs without limitations, medicinal drugs that act on the nervous system, sedatives, sleep promoting preparations, stimulants, anticonvulsants, muscle relaxants, anti-Parkinson agents, analgesics, anti-inflammatory agents, antimalarial agents, hormonal agents, contraceptive agents, sympathicomimetic agents, diuretics, antiparasitic agents, hypoglycemic agents, ophthalmic drugs, electrolytes, diagnostic agents, and cardiovascular agents. The quantity that is present in the release device can vary from 0.05 ng to 20 g or more. For medical applications, the device can contain different quantities, e.g. 25 ng, 1 mg, 125 mg, 1.5 g, etc. of the agent. The device can be used one or more times per day, one or more times per week, etc.

The term "reacting to heat" that is used for the invention encompasses thermoplastic compositions that can become soft as a reaction to heat, and that can become hard again upon cooling. The term also encompasses thermotropic compositions that can undergo a change as a reaction to the gradual supply of energy. These materials are also temperature-sensitive in their reaction to the supply and removal of energy. The term "reacting to heat" as used in a preferred form of embodiment for this invention means the physico-chemical ability of a composition comprising the agent and vehicle to exhibit solid or solid-like properties at temperatures up to 34°C, usually between 20°C and 33°C, and to become liquid, semi-solid, or viscous starting from 33°C, or generally in the region from 33°C to 40°C, as a result of the supply of heat. The vehicle that reacts to heat is heat-sensitive and, at an elevated temperature, it has the ability to melt, dissolve, go into solution, become soft or become liquid, as a result of which the release device can release the vehicle, which reacts to heat, along with the beneficial agent that is homogeneously or heterogeneously mixed into it. The vehicle that reacts to heat can be lipophilic, hydrophilic, or hydrophobic. Another important property of the vehicle is its ability to maintain the stability of the agent, which is present therein, during storage and during the release of the agent. Representative compositions, which react to heat, and their melting points are as follows: cocoa butter: 32-34°C; cocoa butter plus 2% beeswax: 35-37°C; propylene glycol monostearate and propylene glycol distearate: 32-35°C; hydrogenated oils such as hydrogenated vegetable oil: 36-37.5°C; 80% hydrogenated vegetable oil and 20% sorbitan monopalmitate: 39-39.5°C; 80% hydrogenated vegetable oil and 20% polysorbate 60: 36-37°C; 77.5% hydrogenated vegetable oil, 20% sorbitan trioleate, and 2.5% beeswax: 35-36°C; 72.5% hydrogenated vegetable oil, 20% sorbitan trioleate, 2.5% beeswax, and 5.0% distilled water: 37-38°C; monoglycerides, diglycerides, and triglycerides of acids with 8-22 carbon atoms, including saturated and unsaturated acids such as palmitic acid, stearic acid, oleic acid, linoleic acid, linolenic acid, and arachidonic acid, and the triglycerides of saturated fatty acids with monoglycerides and diglycerides: 34-35.5°C; monostearates and distearates of propylene glycol: 33-34°C; partially hydrogenated cotton seed oil: 35-39°C; hardened fatty alcohols and fats: 33-36°C; hexadienol and anhydrous lanoline triethanolamine glyceryl monostearate: 38°C; eutectic mixtures of monoglycerides, diglycerides, and

triglycerides: 35-39°C; Witepsol^(R) # 15, a triglyceride of saturated vegetable fatty acids with monoglycerides: 33.5-35.5°C; Witepsol^(R) H32 that is free from hydroxyl groups: 31-33°C; Witepsol^(R) W25 with a saponification number of 225-240 and a melting point of 33.5-35.5°C; Witepsol^(R) E 75 with a saponification number of 220-230 and a melting point of 37-39°C; a poly(alkylene glycol) such as poly(ethylene glycol) 1000, a non-branched polymer of ethylene oxide: 38-41°C; poly(ethylene glycol) 1500, melting point: 38-41°C; poly(ethylene glycol) monostearate: 39-42.5°C; 33% poly(ethylene glycol) 1500, 47% poly(ethylene glycol) 6000, and 20% distilled water: 39-41°C; 30% poly(ethylene glycol) 1500, 40% poly(ethylene glycol) 4000, and 30% poly(ethylene glycol) 400: 33-38°C; a mixture of monoglycerides, diglycerides, and triglycerides of saturated fatty acids with 11-17 carbon atoms: 33-35°C, etc. The composition that reacts to heat is an agent for storing a beneficial agent in a solid composition at a temperature of 20-33°C, for maintaining an immiscible boundary at the interface with the swelling composition, and for releasing the agent in a more or less liquid composition at a temperature that is higher than 33°C and usually 33-40°C. In the case of the release of compositions, which react to heat, in biological surroundings, these compositions are readily secreted, metabolized, assimilated, etc. in order that the beneficial agent can be used actively.

The semi-permeable wall can be installed on the expandable wall or pouch or on the layer, which reacts to heat, by molding, casting, spraying, or submerging using a composition that forms a semi-permeable wall.

Other processes that are currently preferred and that can be followed for the installation of the wall are the air suspension method and the "pan coating" method. The air suspension method comprises suspending the laminate or pouch in a stream of air and letting it whirl around together with a composition, which forms a semi-permeable wall, until the component is enclosed and coated by the wall. The process can be repeated with a different composition, which forms a semi-permeable wall, so that a semi-permeable layered wall is produced. The air suspension method is described in US patent specification 2,799,241, J. Am. Pharm. Assoc., part 48, pages 451-459, and *ibid.*, part 49, pages 82-84, 1960. Other standard manufacturing procedures are described in Modern Plastics Encyclopedia, part 46, pages 62-70, 1969, and in Pharmaceutical Sciences, by Remington, 14th edition, pages 1626-1678, 1970, published by Mack Publishing Co., Easton. PA.

Solvents that are suitable for the manufacture of the walls are e.g. inert inorganic and organic solvents that do not damage the materials, or the composition, which reacts to heat, or the expandable wall, or the small pouch, or the final release device. The following are generally included in this group: water-based solvents, alcohols, ketones, esters, ethers, aliphatic hydrocarbons, halogenated solvents, alicyclic hydrocarbons, aromatic hydrocarbons, heterocyclic solvents, and mixtures thereof. Applicable solvents are, *inter alia*, the following: acetone, diacetone alcohol, methanol, ethanol, isopropyl alcohol, butanol, methyl acetate, ethyl acetate, isopropyl acetate, butyl acetate, methyl isobutyl ketone, methyl propyl ketone, hexane, heptane, ethylene glycol monoethyl

ether, ethylene glycol monoethyl acetate, dichloromethane, 1,2-dichloroethane, 1,2-dichloropropane, carbon tetrachloride, nitroethane, nitropropane, tetrachloroethane, diethyl ether, diisopropyl ether, cyclohexane, cyclooctane, benzene, toluene, naphtha, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, diglyme, water, and mixtures of these such as acetone/water, acetone/methanol, acetone/ethanol, dichloromethane/methanol, and dichloroethane/methanol. In this invention, the semi-permeable wall is generally installed at temperatures that are several degrees below the melting point of the composition that reacts to heat. Instead of this, the thermoplastic composition can be installed in the release device after the semi-permeable wall has been installed.

The expandable wall, the pouch-like component, or the expandable layer can be manufactured in accordance with conventional thermo-forming polymer processes such as spraying a spindle, submerging a mold in a wall-forming composition, blow molding, vacuum forming, pressure molding, injection molding, extruding, and laminating. In a currently preferred form of embodiment, a pouch-like component or expandable molded propulsive component is manufactured in accordance with the pressure molding process that is illustrated in Fig. 10. Use is made of a casting cavity and a plunger in the case of pressure molding. The casting cavity (mold) forms a surface of the cast component, and the polymeric wall-forming composition is introduced into the mold. The plunger forms the other surface of the cast component. When the mold is closed, the plunger compresses the polymeric composition into the shape of the final pouch-like component. The mold and the plunger are held in this position until the polymeric composition has become hard. In Fig. 10, the pouch-like component or the cast propulsive component is indicated by the letter a and is illustrated after the pressure mold has been removed. In one form of embodiment, the small pouch is then brought to the filling point b where it is positioned under a filling funnel and filled with a molten composition with the agent therein. After cooling, the filled compartment is coated at c with a semi-permeable wall and an opening is bored through the semi-permeable wall using a laser, and this generates the release device. In a similar process, the shaped compartment a is closed at d by means of a closure device, which is provided with a filling and discharging hole, and the closed compartment is filled at room temperature at the filling point e with a molten composition. Finally, the filled compartment is coated at f with a semi-permeable wall, and a laser bores an opening through this wall in the extension of the hole, and the release device is thus obtained. In a similar process, the closed compartment is coated at g with a semi-permeable membrane, and a laser bores an opening through this wall in the extension of the hole, as a result of which the empty release device is produced. This is then filled at h at room temperature with the molten preparation, after which the final release device is produced.

The terms opening and passageway that are used here encompass provisions in the semi-permeable wall through which a preparation with a beneficial agent can be released from the release device. The opening can be formed by mechanical drilling, or by boring with a laser, or by eroding an erodible element in the wall such as a gelatine plug. A comprehensive description of openings and

the maximum and minimum dimensions that are preferably applicable to an opening are disclosed in US patent specifications 3,845,770 and 3,916,899.

DESCRIPTION OF THE EXAMPLES

The following examples will illustrate the invention, but they should not be seen as limiting the usage possibilities of the invention.

Example I

A release device is manufactured as follows: an expandable capsule-shaped holder is formed by injection molding a polymer composition. The holder has a diameter of 12 mm and a depth of 40 mm. The wall of the holder is formed from a composition that comprises 30% by weight of sodium chloride and 70% by weight of poly(ethylene oxide) with a molecular weight of 3,000,000. The wall-forming components are mixed for 20 minutes in a commercially obtainable mixer to give a homogeneous composition. The composition is compressed to give tablets, and then it is introduced into an injection molding apparatus and the holder is formed by injection molding at 145-150°C at a pressure of 6.5-7.0 x 10⁵ kPa.

The holder is then filled with a heat-sensitive composition that comprises 0.5% by weight of theophylline, 77% by weight of hydrogenated vegetable oil, 20% by weight of sorbitan trioleate, and 2.5% by weight of beeswax. The filling process takes place at 36-37°C. After cooling to 21°C, the semi-permeable outer wall is installed on the filled holder by coating in a Wurster air suspension coating apparatus. The semi-permeable wall is formed from a solution of 5% by weight of cellulose acetate butyrate in dichloromethane. The semi-permeable wall is installed in such a way that it has a thickness of 0.4 mm, and the filled and coated holder is dried for 5 to 10 days in an oven at 50°C. Finally, a laser is used to bore a 0.75 mm opening through the semi-permeable wall for the release of the medicinal drug preparation from the compartment of the release device.

Example II

A holder is made in accordance with Example I, and then it is filled with a medicinal drug preparation that comprises 0.20 g of paracetamol, 0.02 g of codeine phosphate, 0.15 g of acetylsalicylic acid and 2.0 g of Witepsol^(R) H35, a mixture of glycerol esters of saturated fatty acids in which lauric acid predominates. The composition is prepared by finely grinding and thoroughly mixing all the components, and then adding the Witepsol vehicle at 38-40°C. The holders are filled with the molten composition that acquires a creamy consistency upon cooling. The holders are coated with a semi-permeable wall, and an opening is bored in them as above.

Example III

A release device with a compartment that contains a temperature-sensitive composition, which reacts to heat and which has been installed on an expandable composition, is manufactured as

follows. A mold is sequentially filled with a molten composition - which comprises 2.5% of phenobarbital, 20.5% of glyceryl-glycerine, 77.0% of theobromine oil, and a glyceride of stearic acid, palmitic acid, and lauric acid and which, upon cooling to room temperature, forms the layer that reacts to heat - and then with a mixture of 30 parts of ethylene glycol monomethacrylate, 0.12 parts of ethylene glycol dimethacrylate, and 10 parts of a 0.13% solution of sodium disulfate in water/ethanol. This mixture polymerizes at 30°C, and the solid laminate is removed from the mold 20 minutes after establishing equilibrium conditions at room temperature.

A 15% by weight solution of cellulose acetate with an acetyl content of 39.8% is then prepared in acetone, and the laminate is coated by submerging it 15 times in this solution, namely for 10 seconds first of all, and then for 1 minute for each immersion with drying for 5 minutes in between in each case. After submersion, the release devices are dried for 10 days at 22°C. A 0.7 mm semi-permeable wall, which regulates the speed of transit through it, is formed around the laminate as a result of this process. A passageway is bored through the semi-permeable wall using a laser, whereby this passageway connects the exterior of the device to the layer that reacts to heat.

Example IV

A release device is manufactured as follows. A heat-sensitive eutectic mixture comprising 77% of neutral fat with a melting point of 35-37°C and 19.5% of paraffin wax with a melting point of 52°C is heated until it is liquid. 3.5% of acetylsalicylic acid is added to the melt, and the mixture is cast in a mold. After cooling and solidification, 500 mg of Cyanamer^(R) polyacrylamide, a hydrogel with a molecular weight of approximately 200,000, is introduced into the mold, and the layers are compressed to give a layer, which reacts to heat and which is in contact with a hydrogel layer, and the layers that abut each other are removed from the mold.

A semi-permeable wall is then installed by mixing 85 g of cellulose acetate with an acetyl content of 39.8% with 200 mL of dichloromethane, and 200 mL of methanol, and coating the component, which forms the two-layer compartment, by spraying in an air suspension apparatus until a 0.25 mm thick semi-permeable wall has formed around the compartment. The devices are dried for two weeks, and a laser is used for boring a 0.4 mm passageway through the semi-permeable wall, whereby this passageway forms the connection to the heat-sensitive composition.

Example V

The process in Example IV is repeated using the compositions that are described therein, except that, in this example, the composition, which reacts to heat, comprises a polyhydroxy compound that has been partially esterified with (C₁₄-C₁₈) fatty acids and that has been reacted with 2 to 5 epoxide units. The composition comprises a medicinal drug, and the composition, which reacts to heat, melts rapidly and completely at the temperature of the body to give a liquid composition that can be released with ease from the release device.

Example VI

The processes of Examples IV and V are repeated for the preparation of a composition, which reacts to heat and which comprises 85 mg of sorbitan monostearate that has been reacted with 4 epoxide units and that has a melting point of 5°C, together with 5 mg of sorbitan monostearate, which has been reacted with 20 epoxide units, 5 mg of sorbitan monoricinoleate and 15 mg of sodium indomethacin.

Example VII

A heat-sensitive composition for use in the release device of Example I is prepared by mixing, with the application of heat, 30% of poly(ethylene glycol) 1500, 30% of poly(ethylene glycol) 4000, 30% of poly(ethylene glycol) 400, 9% of cocoa butter and 1% of oxyprenolol hydrochloride. The composition has a melting time of 15 to 20 minutes at 37°C.

Example VIII

A composition, which mainly comprises 65% of sodium chloride, 20% of Polyox^(R), a polyoxyethylene with a molecular weight of approximately 200,000, and 15% of poly(ethylene glycol) 200,000, is introduced, by means of injection molding, into an osmotic capsule in the form of a thin-walled cylinder with a hemispherical bottom. The injection molding conditions were as follows:

temperature of the injection nozzle	180 ± 20°C
zone 1	off
zone 2	230 ± 25°C
zone 3	220 ± 25°C
temperature hot point	180 ± 25°C
temperature casting cavity	18 ± 3°C
temperature core pen	8 ± 3°C
temperature stopper plate	8 ± 3°C
lamp time	13.5 ± 2 seconds
injection time	1.9 ± 0.5 seconds
injection speed	5 ± 1
injection pressure	84 ± 7 kg/cm ²
counter pressure	42 ± 7 kg/cm ²
cycle time	20 seconds

The internal and external diameters were 11.7 and 13.3 mm respectively, and the internal and external lengths were 37.0 and 38.5 mm respectively.

The osmotic capsule was filled with 2.88 g of H-15 Witepsol, a glycerol ester of a saturated fatty acid with 0.1% of red dye oil. The filled osmotic capsules were coated in a pan coater (Accela-Cota) with cellulose acetate butyrate in a solvent comprising 95% of dichloromethane and 5% of ethanol, until a semi-permeable membrane was formed with a uniform thickness of 0.5 mm. The devices were dried for 7 days at 55°C, and a 1 mm outlet was bored. The release speed of these devices was examined. Fig. 11 illustrates the speed of release of the heat-sensitive composition from the system in mg/hour per day. Fig. 12 illustrates the cumulative quantity of heat-sensitive composition that is released as a percentage of the total quantity that is delivered by the system. The circles relate to release from the device in the vertical position, and the squares relate to release from the device in the horizontal position.

One form of embodiment of the invention relates to a process for the administration, at a controlled speed, of a beneficial medicinal drug into the vaginal or rectal passage of a warm-blooded animal, whereby this process comprises the following steps: (A) a release device is introduced into the bodily passage, whereby this release device comprises the following components: (1) an inner wall that is formed from a swellable polymeric composition that forms and encloses an internal compartment; (2) a nozzle in the inner wall; (3) a preparation comprising a beneficial medicinal drug in the compartment, whereby this preparation comprises a unit quantity of a medicinal drug for implementing a therapeutic program, and a heat-sensitive vehicle, which melts or dissolves at the temperature of the body, together with an agent for the transportation of a medicinal drug out of the device; (4) an outer wall around the inner wall and the nozzle, whereby this outer wall is formed from a semi-permeable polymeric composition that allows liquid to pass through it, but it does not allow the medicinal drug to pass through it; and (5) an opening through the outer wall, whereby this opening forms a connection to the internal compartment via the nozzle; (B) liquid is imbibed through the inner wall via the semi-permeable wall at a speed that is determined by the permeability of the semi-permeable wall and the osmotic pressure gradient over the semi-permeable wall, as a result of which the inner wall swells; (C) the medicinal drug preparation in the compartment melts and becomes a liquid preparation; and (D) the preparation, together with the beneficial medicinal drug, is released from the compartment as a result of the fact that the inner wall swells and exerts pressure on the molten preparation, as a result of which the preparation is released in a therapeutically active quantity and at a controlled speed through the passageway and thus has the desired medical effect over an extended period of time, e.g. 1 hour up to several months, and preferably from 1 to 24 hours.

Although the preceding description comprises preferred forms of embodiments of the invention, it is to be noted that variations and adaptations, which are in conformity with the disclosed inventive principles, can be made without deviating from the tenor of the invention.

CLAIMS

1. Release device for the release, at a controlled speed, of a preparation comprising a beneficial agent to usage surroundings, whereby this preparation is sensitive to heat, with the following as characterizing features:

a) an inner wall that encloses and forms an internal compartment that contains the preparation comprising the beneficial agent, whereby this wall has an opening through which the preparation can be introduced into the compartment and from which the preparation can be released, whereby this wall is formed from a composition that is an agent that absorbs liquids and swells in the compartment;

b) an outer wall around the inner wall, whereby this outer wall is formed from a composition that is permeable to a liquid and essentially impermeable to a beneficial agent; and

c) a passageway in the outer wall, whereby this passageway provides a connection to the opening through which a preparation of a beneficial agent can be released from the device.

2. Release device in accordance with Claim 1, with the characterizing feature that the compartment contains a preparation comprising a beneficial agent that is solid up to 33°C and that melts above 33°C.

3. Release device in accordance with Claim 1 or 2, with the characterizing feature that the inner wall is formed from a composition that comprises a hydrogel polymer and an osmotically active solute.

4. Release device in accordance with Claim 1 or 2, with the characterizing feature that the inner wall is formed from a composition that comprises a hydrogel polymer that swells in the presence of liquid.

5. Release device in accordance with one of the Claims 1-4, with the characterizing feature that a closure device, which is provided with a hole, is located in the opening in the inner wall.

6. Release device in accordance with one of the Claims 1-5, with the characterizing feature that the outer wall is formed from a cellulose ester, a cellulose diester, a cellulose triester, a cellulose ether, or a cellulose ester ether, such as cellulose acetate, cellulose diacetate, cellulose triacetate, or cellulose acetate butyrate.

7. Release device in accordance with one of the Claims 1-5, with the characterizing feature that the outer wall is formed from a hydrophilic composition that swells in the presence of aqueous liquids that are imbibed into the device.

8. Release device in accordance with Claim 1 or 2, with the characterizing feature that the inner wall is formed from a poly(ethylene oxide).

9. Release device in accordance with Claim 1 or 2, with the characterizing feature that the inner wall is formed from a poly(ethylene oxide) and an osmotically active solute.

10. Release device in accordance with one of the Claims 1-9, with the characterizing feature that the compartment contains a composition that is sensitive to heat and that comprises a glycerol ester of a saturated fatty acid.

11. Release device for the release, at a controlled speed, of a beneficial agent to liquid biological usage surroundings with a temperature of more than 33°C, with the following as characterizing features:

a) a wall that is formed from a semi-permeable polymeric composition around and delineating:

b) a compartment;

c) a first provision in the compartment, whereby this first provision changes from a solid composition to a spreadable composition as a reaction to the temperature of the biological surroundings, and whereby this first provision contains a beneficial agent and is installed on a second provision in the compartment, whereby this second provision imbibes liquid through the semi-permeable wall and swells in the compartment; and

d) a passageway in the wall, whereby this passageway connects the outside of the device to the first provision.

12. Release device in accordance with Claim 11, with the characterizing feature that the first provision is a layer.

13. Release device in accordance with Claim 11 or 12, with the characterizing feature that the second provision is a layer.

14. Release device in accordance with one of the Claims 11-13, with the characterizing feature that the solid composition is a gel.

15. Release device in accordance with one of the Claims 11-14, with the characterizing feature that the solid composition melts as a reaction to the temperature of the biological surroundings.

16. Release device in accordance with one of the Claims 11-14, with the characterizing feature that the solid composition becomes liquid as a reaction to the temperature of the biological surroundings.

17. Release device for the release, at a controlled speed, of a beneficial agent to liquid surroundings at a temperature that corresponds to the temperature of a warm-blooded animal, with the following as characterizing features:

a) a wall that is formed from a semi-permeable polymeric composition that delineates a closed tube with an internal compartment therein;

b) a first provision that is positioned in the middle of the compartment and that changes from a non-spreadable composition to a spreadable composition as a reaction to the temperature of the surroundings and that contains a beneficial agent and that is enclosed by a second provision in the compartment, whereby this second provision imbibes liquid through the semi-permeable wall and swells up against the first provision; and

d) [sic] a passageway in the wall, whereby this passageway connects the outside of the device to the first provision.

18. Release device in accordance with Claim 17, with the characterizing feature that the second provision is positioned between the first provision and the inside of the wall.

19. Release device in accordance with Claim 17 or 18, with the characterizing feature that the passageway is located in the wall, namely at the closed extremity of the tube.

20. Release device in accordance with one of the Claims 17-19, with the characterizing feature that the non-spreadable composition is a semi-solid substance.

21. Release device in accordance with one of the Claims 17-19, with the characterizing feature that the non-spreadable composition is a solid substance.

22. Release device in accordance with one of the Claims 17-19, with the characterizing feature that the non-spreadable composition does not flow at a temperature below 33°C.

23. Release device for a beneficial agent with the following as characterizing features:

a) a tubular body that is closed at its extremities and that is formed from a polymeric composition that is permeable to an external liquid and that is essentially impermeable to a beneficial agent;

b) a compartment in the body;

c) a first layer in the compartment, whereby this first layer is formed from a composition that comprises a beneficial agent and a vehicle for the beneficial agent;

d) a second layer in the compartment, whereby this second layer abuts the first layer and is formed from a hydrogel that swells in the presence of the liquid that is entering the compartment; and

e) a passageway in the body, whereby this passageway connects the outside of the device to the first layer.

24. Release device in accordance with Claim 23, with the characterizing feature that the vehicle is a non-toxic, pharmaceutically acceptable hydrogenated oil.

25. Release device in accordance with Claim 23, with the characterizing feature that the vehicle is a non-toxic monoglyceride, diglyceride, or triglyceride.

26. Release device in accordance with Claim 23, with the characterizing feature that the vehicle is a non-toxic hydrophilic polymer with a molecular weight of more than 1,000.

27. Release device in accordance with Claim 23, with the characterizing feature that the vehicle is a non-toxic eutectic composition that comprises a glyceride and a hydrogenated oil.

28. Release device in accordance with Claim 23, with the characterizing feature that the vehicle is a non-toxic glyceride of a fatty acid with 8 to 12 carbon atoms.

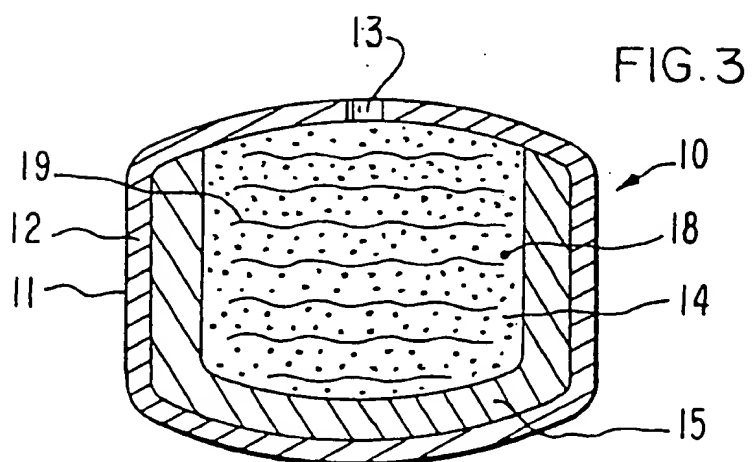
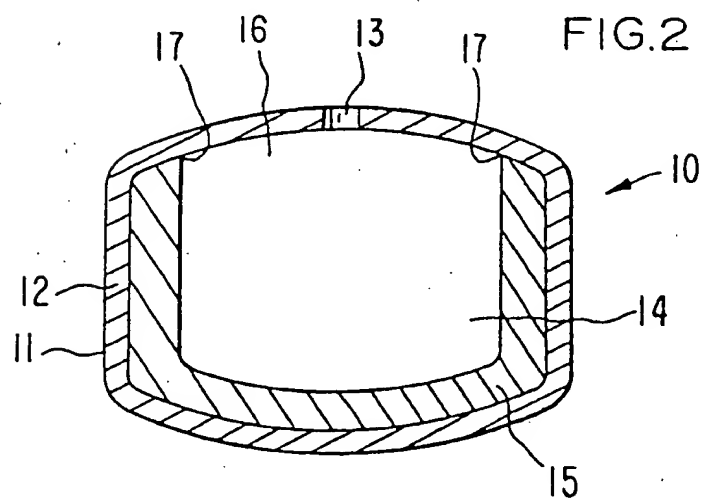
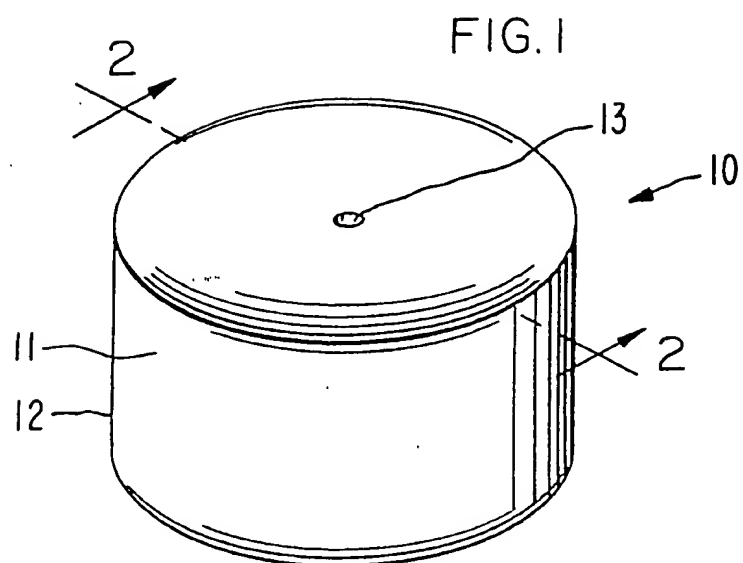
29. Release device in accordance with Claim 23, with the characterizing feature that the vehicle is a non-toxic composition that comprises a mixture of at least two poly(ethylene glycols) of which one has a molecular weight in excess of 1,000.

30. Release device for the release, at a controlled speed, to usage surroundings of a heat-sensitive preparation with a beneficial agent, with the following as characterizing features:

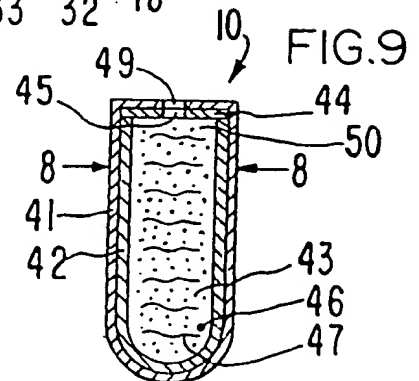
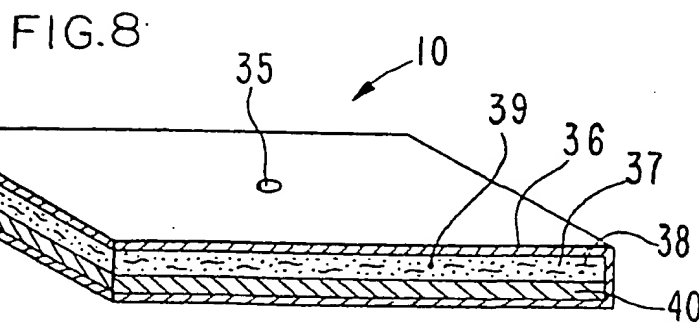
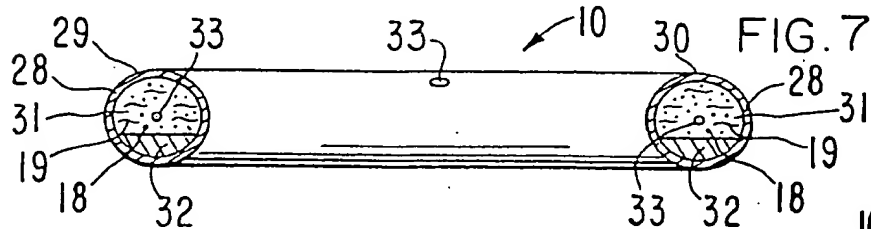
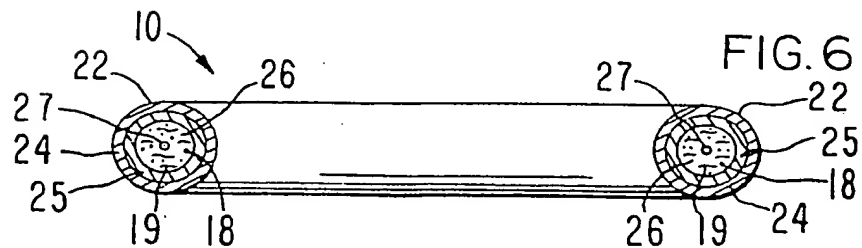
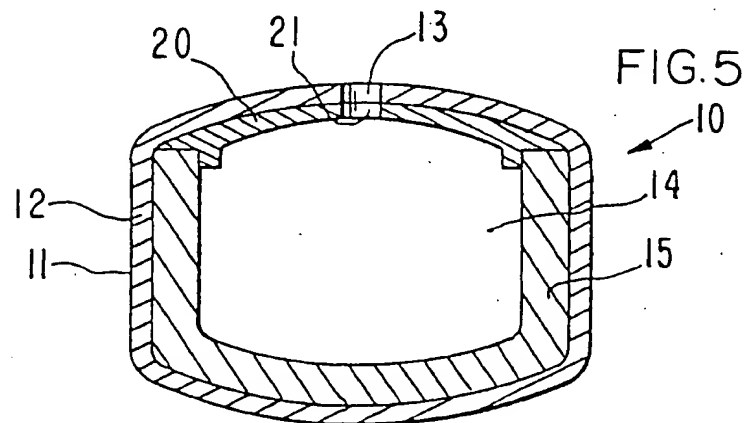
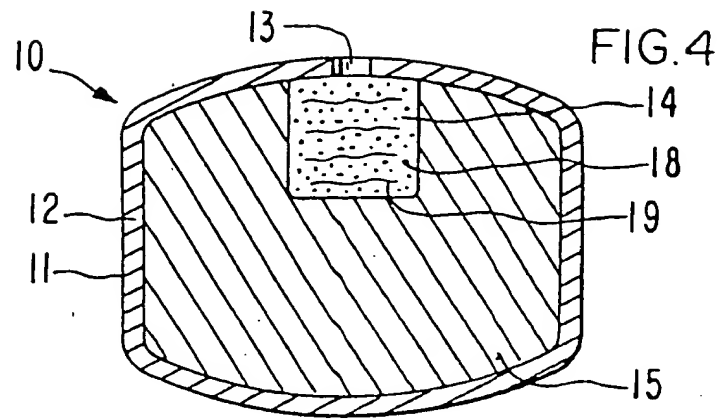
a) an inner wall that encloses and forms an internal compartment that contains the preparation comprising the beneficial agent, whereby this wall has an opening through which the preparation can be introduced into the compartment and from which the preparation can be released, whereby this wall is formed from a composition that is an agent that absorbs liquids and swells in the compartment;

b) an outer wall around the inner wall, whereby this outer wall is formed from a composition that is permeable to a liquid, and that is essentially impermeable to a beneficial agent, and that is a composition that comprises a polysulfone, a polyacrylate, a polymethacrylate, or a polyurethane; and

c) a passageway in the outer wall that provides a connection to the opening through which a preparation comprising a beneficial agent can be released from the device.

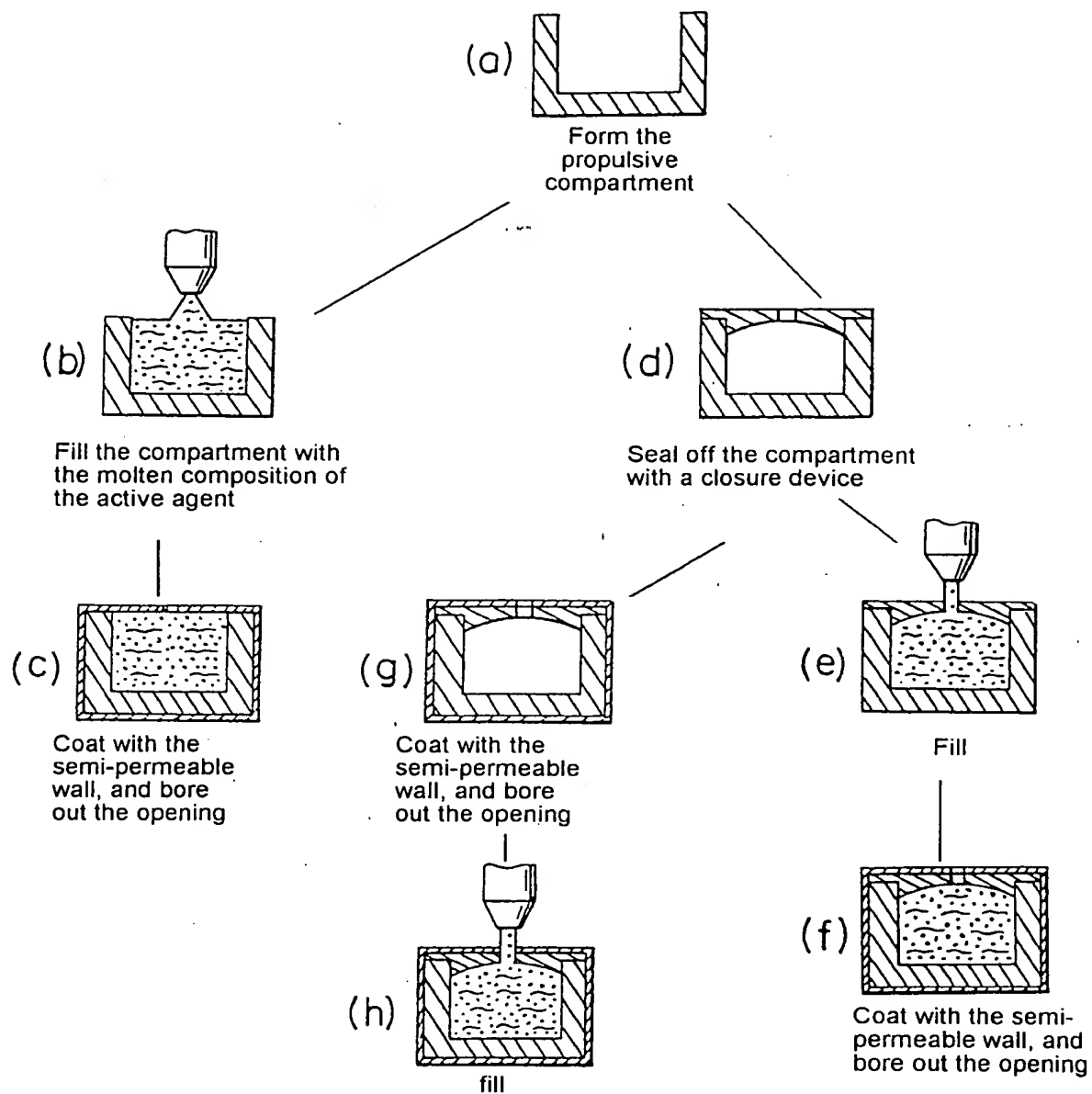


8602556



8602556

FIG.10



8602556

ey to Figure 11 Graphs

= Osmotic pump that releases Witepsol H-15 as a result of propulsion and melting

= average \pm standard deviation

= position: vertically

= position: horizontally

= speed of release of Witepsol, mg/hour

= dwell time (days)

= total quantity of Witepsol released (%)

FIG.11

Osmotische pomp die door stuwen
en smelten
Witepsol H-15 afgeeft } 1

$N=2$
gemiddelde \pm standaardafwijking 2

$W_f = 2,88 \pm 0,04 g$

● positie : vertikaal 3

■ positie : horizontaal 4

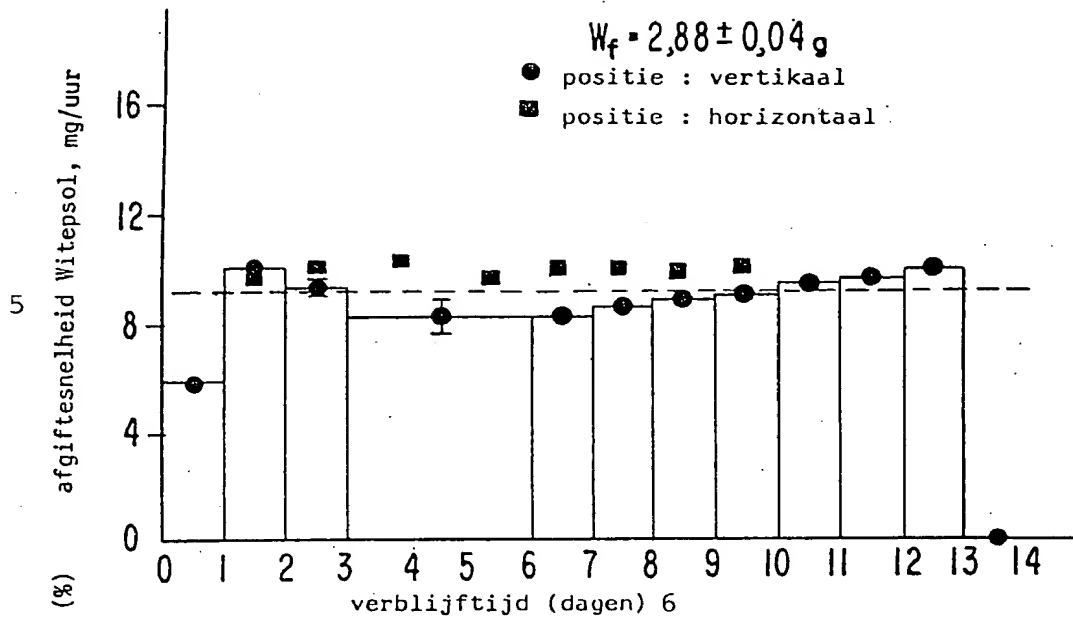
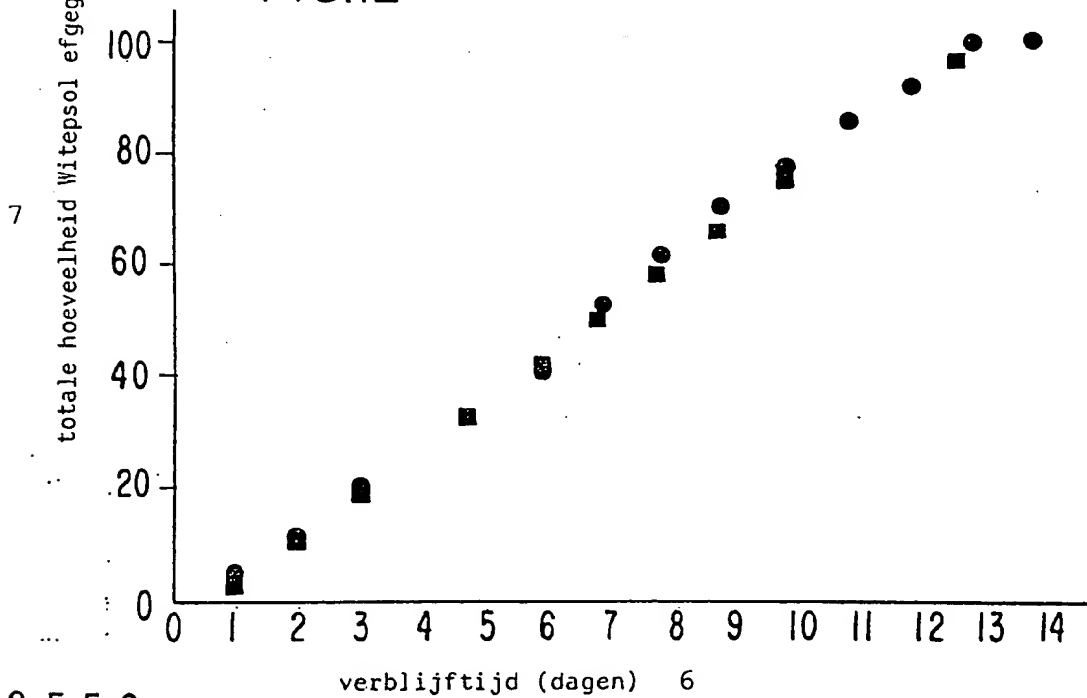


FIG.12



8602556

78351



⑫^A Terinzagelegging ⑪ 8602556

Nederland

⑬ NL

⑤⁴ **Afgifteinrichting voor de afgifte van een op warmte reagerende samenstelling.**

⑤¹ - Int.Cl.: A61K9/66, A61J3/07.

⑦¹ Aanvrager: Alza Corporation te Palo Alto, Californië, Ver. St. v. Am.

⑦⁴ Gem.: Ir. G.F. van der Beek c.s.
NEDERLANDSCH OCTROOIBUREAU
Joh. de Wittlaan 15
2517 JR 's-Gravenhage.

②¹ Aanvraag Nr. 8602556.

②² Ingediend 10 oktober 1986.

③² --

③³ --

③¹ --

⑥² --

④³ Ter inzage gelegd 2 mei 1988.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

AFGIFTEINRICHTING VOOR DE AFGIFTE VAN EEN OP WARMTE REAGERENDE
SAMENSTELLING.

Deze uitvinding heeft betrekking op een zowel nieuwe als nuttige
5 afgifteinrichting. Meer in het bijzonder betreft de uitvinding een os-
motische afgifteinrichting voor het met een beheerste snelheid in de
loop van de tijd aan een gebruiksomgeving afgeven van een op warmte
reagerende samenstelling met daarin een heilzaam middel.

Afgifteinrichtingen voor de afgifte van een heilzaam middel aan
10 een gebruiksomgeving zijn in de techniek bekend. In het Amerikaanse
octrooischrift 3.760.984 (Theeuwes) wordt bijvoorbeeld een afgifte-
inrichting geopenbaard die bestaat uit een door warmte krimpbare houder
welke aan de buitenkant is voorzien van een osmotische oplosstof en een
daarvan gescheiden laag van een vloeistof doorlatend polymeer. De af-
15 gifteinrichting is voorzien van een stop voor het vullen van de houder.
De werking van de afgifteinrichting berust op het in de inrichting op-
gezogen worden van een vloeistof waarin deze de oplosstof oplost, waar-
door een oplossing wordt gevormd die tegen de krimpbare houder druk
uitoefent waardoor deze krimpt en het middel uit de inrichting afgeeft.
20 In het Amerikaanse octrooischrift 3.865.108 (Hartop) wordt een afgifte-
inrichting geopenbaard die bestaat uit een samendrukbare binnenbuis
welke in een door een zwelbaar materiaal gevormd basisonderdeel een ge-
neesmiddel bevat. De inrichting geeft het geneesmiddel af doordat de
basis en de delen vloeistof uit de omgeving opnemen en op de samendruk-
25 bare buis drukken waardoor het geneesmiddel uit de buis wordt gedreven.
In het Amerikaanse octrooischrift 3.971.376 openbaart Wichterle een af-
gifteinrichting die bestaat uit een capsule met wanden uit één stuk die
worden gevormd door een verknoopt gel dat in vloeistoffen zwelbaar is.
In het materiaal is een textielweefsel opgenomen dat sterkte geeft en
30 problemen vermindert, die zich als gevolg van slechte mechanische
eigenschappen van het materiaal voordoen wanneer die zich bij de voor
het doen functioneren van de afgifteinrichting vloeistof wordt opgeno-
men. In het Amerikaanse octrooischrift 3.987.790 openbaart Eckenhoff
c.s. een verbetering van een osmotische afgifteinrichting welke bestaat
35 uit een leiding voor het vullen van een zakje in de inrichting. De in-
richting werkt doordat een osmotisch doeltreffende oplosstof vloeistof
in de inrichting opzuigt en deze vloeistof een hydraulische druk tegen
het zakje opwekt waardoor dit wordt samengeknepen en het middel uit de
afgifteinrichting wordt geperst. In het Amerikaanse octrooischrift
40 3.995.631 (Higuchi c.s.) wordt een zakje beschreven dat aan de buiten-

8602556

kant is voorzien van een laag van een osmotische oplosstof en een daarvan gescheiden wand die wordt gevormd door een materiaal met een beheerste doorlaatbaarheid voor vloeistof. Wanneer de inrichting in gebruik is wordt een oplossing van de oplosstof gevormd die op het zakje 5 drukt waardoor het middel uit het zakje wordt afgegeven. In het Amerikaanse octrooischrift 4.320.758 openbaart Eckenhoff c.s. een afgifte-inrichting bestaande uit een flexibel zakje, een mantel van een dispersie van een osmotisch doeltreffende oplosstof in een oplosbaar polymeer en een voor vloeistof doorlaatbare buitenwand. De inrichting geeft een 10 geneesmiddel af doordat de mantel water opzuigt in de ruimte tussen de buitenwand en het zakje en daarbij een hydraulische druk op het zakje uitoefent waardoor het zakje wordt samengeknepen en het geneesmiddel eruit wordt afgegeven.

Weliswaar zijn bovengenoemde afgifteinrichtingen bruikbaar voor 15 het afgeven van tal van middelen aan een gebruiksomgeving en vertegenwoordigen deze inrichtingen een commerciële vooruitgang in de doseertechniek, maar voor de deskundige is het duidelijk dat er gevallen zijn waarin een afgifteinrichting die met een nieuwe en inventieve verbetering is gemaakt in de doseertechniek ook algemeen commercieel kan worden 20 gebruikt en toegepast. Indien er bijvoorbeeld een afgifteinrichting werd gemaakt zonder een flexibele zak en zonder een gewezen onderdeel, wat een verbetering inhoudt doordat het aantal voor de vervaardiging van de afgifteinrichting benodigde stappen en onderdelen wordt verkleind, zou een dergelijke inrichting onmiddellijk worden aanvaard en 25 een belangrijke verbetering in de techniek vertegenwoordigen. Zo zou ook, indien een afgifteinrichting werd aangeboden die niet de beperking van de afgifteinrichtingen volgens de stand van de techniek heeft n.l. dat alleen middelen in opgeloste of gesuspendeerde vorm worden afgegeven, en nu wel middelen kan afgeven die oplosbaar of onoplosbaar in 30 vloeibare, of vaste of dergelijke vormen zijn, een dergelijke afgifte-inrichting onmiddellijk naar waarde worden geschat en ook een waardevolle bijdrage leveren op het gebied van wetenschap, geneeskunde en handel.

Het is dan ook een onmiddellijk doel van de uitvinding een nieuwe 35 afgifteinrichting te verschaffen voor het afgeven van heilzame middelen in alle vormen aan gebruiksomgevingen, die een verbetering in de doseertechniek inhoudt.

Een ander doel van de uitvinding is het verschaffen van een afgifte-inrichting die in vloeibare omgevingen op zichzelf staand, zelfstar- 40 tend en zelfstuwend is, gemakkelijk te vervaardigen is en gebruikt kan

8602556

worden voor het afgeven van heilzame middelen aan dieren, waaronder mensen, en aan andere biologische en niet-biologische gebruiksomgevingen.

Een volgend doel van de uitvinding is het verschaffen van een afgifteinrichting die een op warmte reagerende, hydrofobe samenstelling met daarin onoplosbare of oplosbare geneesmiddelen kan bevatten, welke op warmte reagerende samenstelling als gevolg van de temperatuur van een biologische omgeving van vorm verandert en vloeibaar, halfvast of iets dergelijke wordt en daarbij de afgifte uit de inrichting versnelt.

10 Weer een ander doel van de uitvinding is het verschaffen van een afgifteinrichting die een compartiment dat een temperatuurgevoelige samenstelling bevat, een expandeer onderdeel dat de samenstelling gedeeltelijk omgeeft, een halfdoorlatende buitenwand die het onderdeel en het compartiment omgeeft, en een afgiftedoorgang omvat, welke afgifte-
15 inrichting de samenstelling afgeeft, door de gecombineerde fysisch-chemische werkingen van het smelten en vloeibaar, halfvast of iets dergelijks worden van de samenstelling, waarbij de samenstelling een niet-mengbaar grensvlak met het expandeerbare onderdeel houdt, en het expandeerbare onderdeel zwelt en daarbij een overeenkomstige hoeveelheid van
20 de samenstelling uit de inrichting verdrijft.

Nog een ander doel van de uitvinding is het verschaffen van een afgifteinrichting die leeg is totdat deze wordt gevuld met een vaste samenstelling die bij verhoogde temperaturen vloeibaar wordt en die in gevulde toestand de samenstelling die vloeibaar wordt als een volledige
25 farmaceutische kuur gedurende een bepaald tijdvak kan toedienen waarbij alleen bij het begin en bij de beëindiging van de kuur ingrijpen nodig is.

Een ander doel van de uitvinding is het verschaffen van een afgifteinrichting die heilzame middelen kan afgeven welke zijn opgenomen in
30 een op warmte reagerende, lypofiele farmaceutisch aanvaardbare drager die smelt in de aanwezigheid van thermische energie tot een toedienbare, onschadelijke samenstelling, waarbij irritatie van zoogdierweefsel en interactie met zoogdiereiwitweefsel in belangrijke mate wordt vermeden.

35 Een volgend doel van de uitvinding is het verschaffen van een osmotische afgifteinrichting die een door ten minste twee componenten en ten minste een geneesmiddel gevormde eutectische samenstelling bevat, welke samenstelling een smeltpunt heeft ongeveer bij de temperatuur van een warmbloedig dier en bij die temperatuur uit de inrichting aan het
40 dier wordt afgegeven.

8602556

Weer een ander doel van de uitvinding is het verschaffen van een afgifteinrichting die een op warmte reagerende hydrofiele samenstelling, welke onoplosbare tot oplosbare geneesmiddelen omvat, kan bevatten; welke op warmte reagerende samenstelling als gevolg van energietoevoer uit een biologische omgeving van vorm verandert en toedienbaar wordt.

Een volgend doel van de uitvinding is het verschaffen van een afgifteinrichting die een heilzaam middel bevat dat in een wateromgeving chemisch instabiel is en in de afgifteinrichting in een niet waterachtige drager kan worden opgenomen en bij de afgifte uit de inrichting in de niet waterachtige drager wordt afgeschermd.

Andere doelen, kenmerken en voordelen van de uitvinding worden duidelijk uit de hierna volgende beschrijving, tekeningen en conclusies.

15

KORTE BESCHRIJVING VAN DE TEKENINGEN

In de tekeningen, die niet op schaal zijn, maar dienen ter illustratie van de verschillende uitvoeringsvormen van de uitvinding hebben de figuren de volgende betekenissen.

20 Fig. 1 is een aanzicht van een afgifteinrichting die is ontworpen en vervaardigd voor orale toediening van een heilzaam middel aan een warmbloedig dier.

Fig. 2 is een doorsnede van de afgifteinrichting van fig. 1 langs de 2-2, waarin het inwendige compartiment en de thermodynamische onderdelen die de als integrale afgifteinrichting vervaardigde inrichting vormen worden weergegeven.

Fig. 3 is een doorsnede van de inrichting van fig. 1 waarin het compartiment is gevuld met een temperatuurgevoelige samenstelling met daarin een heilzaam middel.

30 Fig. 4 is een doorsnede van de geopende inrichting van fig. 3 waarin het uitzetten van het stuwende onderdeel dat wordt gebruikt voor het afgeven van een heilzaam middel uit de inrichting wordt geïllustreerd.

Fig. 5 is een doorsnede van fig. 1 waarin een sluitonderdeel in 35 het compartiment is weergegeven.

Fig. 6 geeft een uitvoeringsvorm van de uitvinding weer waarin de onderdelen van de inrichting concentrisch zijn opgesteld.

Fig. 7 geeft een uitvoeringsvorm van de uitvinding weer waarin de onderdelen van de inrichting in een gedeelde cirkelvorm zijn opgesteld.

40 Fig. 8 geeft een uitvoeringsvorm van de uitvinding weer waarin de

8602556

onderdelen van de inrichting gelaagd zijn opgesteld.

Fig. 9 geeft een uitvoeringsvorm van de uitvinding weer waarin de onderdelen van de inrichting in zakvorm zijn opgesteld.

Fig. 10 is een stroomschema van drie werkwijzen voor de vervaardiging van de door de uitvinding verschaft afgifteinrichting.

Fig. 11 is een grafiek die de afgiftesnelheid uit een afgifteinrichting illustreert.

Fig. 12 is een grafiek die de totale hoeveelheid uit de inrichting afgegeven samenstelling illustreert.

In de figuren en in de beschrijving zijn gelijke onderdelen in verwante figuren aangeduid met gelijke getallen. De eerder in de beschrijving van de uitvoering en in de beschrijving van de tekeningen voorkomende begrippen en uitvoeringsvormen daarvan worden elders in de beschrijving toegelicht.

UITVOERIGE BESCHRIJVING VAN DE TEKENINGEN

De tekeningen zijn voorbeelden van nieuwe en nuttige afgifteinrichtingen voor de afgifte van een heilzaam middel en mogen niet als beperkend worden uitgelegd.

In fig. 1 is afgifteinrichting 10 te zien met een lichaam 11, een wand 12 en een doorgang 13 in wand 12 die het inwendige van de inrichting met de omgeving verbindt.

Fig. 2 is een doorsnede van de afgifteinrichting van fig. 1 waarin inrichting 10 bestaat uit lichaam 11, wand 12 rond een inwendig compartiment 14 en doorgang 13 in wand 12 die compartiment 14 met het uitwendige van de inrichting 10 verbindt. Wand 12 wordt gevormd door een halfdoorlatende polymere, wandvormende samenstelling die doorlatend is voor een externe vloeistof en vrijwel ondoorlatend is voor een heilzaam middel en voor andere in compartiment 14 aanwezige bestanddelen. Wand 12 is niet giftig en houdt zijn fysische en chemische integriteit tijdens de levensduur van afgifteinrichting 10.

Compartiment 14 bevat ook een laag 15 van een expandeerbaar stuwonderdeel dat tegen de binnenkant van wand 12 aanligt. Binnenlaag 15 omgeeft compartiment 14 gedeeltelijk, behalve bij een openingsgebied 16 dat wordt bepaald door de gescheiden einden 17 van laag 15. Binnenlaag 15 heeft een vorm die overeenkomt met de vorm van halfdoorlatende wand 12 en compartiment 14. Laag 15 is vervaardigd van een hydrogelsamenstelling, al of niet verknoopt, en bezit osmotische eigenschappen zoals het vermogen een externe vloeistof door halfdoorlatende wand 12 op te zuigen en over de halfdoorlatende wand 12 tegen een vloeistof buiten

8602556

inrichting 10 een osmotische drukgradient te vertonen.

Fig. 3 geeft inrichting 10 van fig. 1 weer in een dwarsdoorsnede. In fig. 3 omvat inrichting 10 dezelfde structurele onderdelen als in fig. 1 en 2 en bevat deze verder in compartiment 14 een heilzaam middel 18 aangegeven met stippen en een op warmte reagerende warmtegevoelige samenstelling 19 aangeduid met golflijntjes. Samenstelling 19 is een afgiftemiddel en een drager voor heilzaam middel 18. Heilzaam middel 18 in compartiment 14 dat door de inrichting kan worden afgegeven omvat middelen die in een waterachtige vloeistof en in lipofiel medium onoplosbaar tot goed oplosbaar zijn. De op warmte reagerende samenstelling 19 met daarin middel 18 homogeen of heterogeen gedispergeerd of opgelost wordt in een thans de voorkeur hebbende uitvoeringsvorm gevormd door een watervrij, warmtegevoelig, hydrofiel of hydrofoob materiaal dat bij een temperatuur van 21°C en daaromtrent ongeveer de eigenschap van een vast stof heeft en een smeltpunt heeft in de buurt van de lichaamstemperatuur van zoogdieren van 37°C of daaromtrent. In de uitvinding worden de termen "smeltpunt", "verzachtingspunt" of "vloeibaar worden" gebruikt om de temperatuur aan te duiden waarbij de op warmte reagerende samenstelling smelt, in oplossing gaat of vervloeit tot een toedienbare drager zodat deze kan dienen om middel 18 uit 19 af te geven.

Wanneer afgifteinrichting 10 in de gebruiksomgeving met een temperatuur van ongeveer 37°C is geeft deze middel 18 door een combinatie van thermodynamische en kinetische werkingen af. De warmtegevoelige samenstelling 19 smelt dan en vormt een vloeistofachtige, halfvaste of dergelijke afleverbare fase voor de afgifte van middel 18 door doorgang 13. Wanneer samenstelling 19 smelt, wordt door halfdoorlatende wand 12 vloeistof opgezogen door hydrofiële laag 15 in een neiging naar osmotisch evenwicht waardoor laag 15 geleidelijk zwelt en meer ruimte in compartiment 14 inneemt, terwijl op het scheidingsvlak een niet mengende grens wordt gehandhaafd. Tegelijkertijd drukt laag 15 tegen samenstelling 19. Door het tegelijk uitzetten van laag 15, samentrekken van compartiment 14 en smelten van samenstelling 19 wordt samenstelling 19 met daarin middel 18 door doorgang 13 naar de buitenkant van inrichting 10 afgegeven. De fig. 3 en 4 illustreren tezamen de werking van inrichting 10 voor het afgeven van middel 18. In fig. 3 is inrichting 10 weergegeven aan het begin van de afgifte en in fig. 4 tegen het eind van de afgifte. Het smelten van samenstelling 19 en het niet mengbaar zijn van samenstelling 19 en expansielaag 15, het zwellen van laag 15 zoals te zien in fig. 4 met de daarmee samenhangende volumeverkleining

8602556

van compartiment 14 zoals te zien in fig. 4, zorgen er voor dat middel 18 met een beheerste snelheid en geleidelijk wordt afgegeven.

Fig. 5 is een uitvoeringsvorm van de afgifteinrichting 10 van de fig. 1-4 waarin bovendien een sluiting 20 is weergegeven. Sluiting 20 past precies in compartiment 14 en ligt tegen de binnenwand van laag 15 aan. De buitenkant van sluiting 20 vormt een vloeistofdichte afsluiting met het aangrenzende gedeelte van het binnenvlak van laag 15. Sluiting 20, die een stop kan worden genoemd, heeft door de gehele dikte heen een centraal gat 21. Gat 21 geeft toegang tot het inwendige van inrichting 10, hoofdzakelijk compartiment 14, waardoor compartiment 14 met samenstelling 19 met daarin heilzaam middel 18 kan worden gevuld. Tegelijk biedt gat 21 toegang tot doorgang 13 in halfdoorlatende wand 12 voor het afgeven van samenstelling 19 met daarin middel 18 uit inrichting 10.

De fig. 6 en 7 geven andere uitvoeringsvormen van afgifteinrichting 10 volgens de uitvinding weer. Afgifteinrichting 10 van de fig. 6 en 7 wordt volgens een thans de voorkeur hebbende werkwijze vervaardigd door het coëxtruderen van de structurele onderdelen van inrichting 10. In fig. 6 is inrichting 10 weergegeven met de uiteinden 22 en 23 geopend zodat de opbouw van inrichting 10 zichtbaar wordt. Inrichting 10 bestaat in hoofdzaak uit een halfdoorlatende wand 24 die de inrichting volledig omsluit, dus ook de einden 22 en 23, een in het midden gelegen expandeerbaar stuwonderdeel 25 en een daarbinnen gelegen ruimte 26 voor het op warmte reagerende middel. Inrichting 10 bestaat verder uit een stel afgifteopeningen 27 in de in de figuur niet zichtbare gesloten einden 22 en 23 van halfdoorlatende wand 24 voor het afgeven van de samenstelling met het heilzame middel. Fig. 7 geeft inrichting 10 weer die een halfdoorlatende wand 28 omvat die de buitenkant van inrichting 10 vormt en begrenst en in de tekening aan de einden 29 en 30 dwars is doorgesneden zodat het inwendige reservoir 31 voor het op warmte reagerende middel en een daar tegenaan liggende laag van een zwelbaar stuwonderdeel 32 zichtbaar zijn. Inrichting 10 heeft hier drie afgifteopeningen 33 door halfdoorlatende wand 28 waardoor het heilzame middel uit reservoir 31 kan worden afgegeven. Eén opening bevindt zich in het lichaam van inrichting 10 en de andere twee zijn aan de gesloten uiteinden van de inrichting gelegen. Inrichting 10 van de fig. 6 en 7 werkt in de gebruiksomgeving als hierboven is beschreven.

Fig. 8 geeft een rechthoekige uitvoering van inrichting 10 weer; afgifteinrichting 10 kan echter ook andere vormen hebben die zijn aangepast voor gebruik in bepaalde vloeibare omgevingen. In fig. 8 is in-

8602556

richting 10 langs twee van de zijranden opengewerkt ter illustratie van de inwendige opbouw. Inrichting 10 omvat een afgifteopening 35, een halfdoorlatende wand 36, een compartiment 37 met een op warmte reagerende samenstelling 38 met daarin heilzaam middel 39 en een zwelbaar stuwonderdeel 40. Inrichting 10 dient voor het afgeven van middel 39 zoals boven beschreven, d.w.z. dat op warmte reagerende samenstelling 38 in een temperatuurgebied van 35 tot 41°C smelt en laagsgewijs daar tegenaan gelegen samenstelling 40 zwelt dan en duwt samenstelling 39 door opening 35.

10 Fig. 9 illustreert een afgifteinrichting 10 die in verschillende maten kan worden vervaardigd voor gebruik als doseerpomp. In de afgebeelde uitvoeringsvorm is inrichting 10 geminiaturiseerd voor gebruik als implantaat-afgifteinrichting voor het toedienen van een heilzaam middel aan een dier. Inrichting 10 is in doorsnede afgebeeld en omvat
15 een vormvaste wand 41 die ten minste voor een deel bestaat uit een halfdoorlatend materiaal rondom een binnenliggend, zwelbaar zakvormig onderdeel 42. Zak 42 is een geopende houder met een binnenruimte 43 en een opening 50 die wordt gesloten door de sluiting 44. Sluiting 44 heeft een voor het vullen en voor het afgeven dienend gat 45. Zak 42
20 bevat heilzaam middel 44 en op warmte reagerende dragersamenstelling 47. Doorgang 49 in halfdoorlatend wand 41 ligt in het verlengde van gat 45 voor het vullen van inrichting 10 en voor het afgeven van heilzaam middel 46 uit de inrichting.

De fig. 1-9 illustreren slechts een aantal van de grote verscheidenheid aan vormen, afmetingen en uitvoeringen van inrichtingen voor
25 het afgeven van heilzame middelen aan de gebruiksomgeving. De afgifte-inrichting kan bijvoorbeeld voor orale toediening worden gemaakt met afmetingen van 5 tot 25 mm, of voor gebruik als implantaat, kunstklief, inrichting voor in de hals, de baarmoeder, het oor, de neus, in de
30 huid, vaginaal, rectaal, in de pens of netmaag van runderen en als subcutane afgifteinrichting. Ook kan de afgifteinrichting zijn aangepast voor het afgeven van een werkzaam middel in stromen, aquaria, op velden, in fabrieken, in reservoirs, in laboratoriumuitrusting, in kassen, in vervoermiddelen, ziekenhuizen, in de scheepsbouw, voor militaire
35 doeleinden, in veterinaire klinieken, verpleeghuizen, op landbouwbedrijven, in dierentuinen, in chemische reactoren enz.

UITVOERIGE BESCHRIJVING VAN DE UITVINDING

Verrassenderwijs is nu gevonden dat afgifteinrichting 10 kan worden
40 den verschaft met een wand van een halfdoorlatend materiaal dat geen

8602556

nadelige invloed heeft op een gastheer of een dier, doorlatend is voor een externe waterachtige vloeistof, zoals water en biologische vloeistoffen en daarbij vrijwel ondoorlatend blijft voor middelen zoals geneesmiddelen, osmotische middelen en zijn integriteit behoudt in aanwezigheid van een thermotrope samenstelling. De selectief halfdoorlatende materialen die de buitenwand vormen zijn vrijwel onoplosbaar in vloeistoffen, niet giftig en niet erodeerbaar.

Representatieve materialen voor het vormen van de halfdoorlatende wand zijn o.m. halfdoorlatende homopolymeren, halfdoorlatende copolymeren en dergelijke. In één uitvoeringsvorm zijn dat cellulose-esters, cellulosemonoesters, cellulosediesters, celluloseetriesters, celluloseethers en cellulose-ester-ethers. Deze celluloseachtige polymeren hebben een substitutiegraad (SG) op de anhydroglucose-eenheid groter dan 0 en oplopend tot en met 3. Onder substitutiegraad wordt verstaan het gemiddelde aantal oorspronkelijk op de anhydroglucose-eenheid aanwezige hydroxylgroepen dat is vervangen door een substituerende groep of in een andere groep is omgezet. De anhydroglucose-eenheid kan volledig of gedeeltelijk gesubstitueerd zijn met groepen als acyl, alkanoyl, aroyl, alkyl, alkenyl, alkoxy, halogeen, carboxyalkyl, alkylcarbamaat, alkylcarbonaat, alkylsulfaaat, alkylsulfamaat en dergelijke half doorlatend-polymeervormende groepen.

Tot de half doorlatende materialen behoren celluloseacylaat, cellulosediacylaat, celluloseetriacylaat, celluloseacetaat, cellulosediacetaat, celluloseetriacetaat, cellulosemono-, di- en tri-alkylaten, mono-, di- en tri-alkenylaten, en mono-, di- en triaroylaten en dergelijke. Polymeren die tot voorbeeld kunnen dienen zijn o.m. celluloseacetaat met een SG van 1,8 tot 2,3 en een acetylgehalte van 32 tot 39,9%; cellulosediacetaat met een SG van 1 tot 2 en een acetylgehalte van 21 tot 35%; celluloseetriacetaat met een SG van 2 tot 3 en een acetylgehalte van 34 tot 44,8% en dergelijke. Meer specifieke cellulosepolymeren zijn o.m. cellulosepropionaat met een SG van 1,8 en een propionylgehalte van 38,5%; celluloseacetaatpropionaat met een acetylgehalte van 1,5 tot 7% en een propionylgehalte van 39 tot 42%; celluloseacetaatpropionaat met een acetylgehalte van 2,5 tot 3%, een gemiddeld propionylgehalte van 39,2 tot 45% en een hydroxylgehalte van 2,8 tot 5,4%; celluloseacetaatbutyraat met een SG van 1,8, een acetylgehalte van 13 tot 15% en een butyrylgehalte van 34 tot 39%; celluloseacetaatbutyraat met een acetylgehalte van 2 tot 29,5%, een butyrylgehalte van 17 tot 53% en een hydroxylgehalte van 0,5 tot 4,7%; celluloseetriacylaten met een SG van 2,9 tot 3 zoals celluloseotrivaleraat, celluloseotrilaauraat, celluloseotripal-

8602556

mitaat, cellulosetrioctanoaat en cellulosetripropionaat; cellulosediesters met een SG van 2,2 tot 2,6 zoals cellulosedisuccinaat, cellulosedipalmitaat, cellulosedioctanoaat, cellulosepropionaatmorfolinobutyraat, celluloseacetaatbutyraat, celluloseacetaatftalaat e.d.; gemengde
 5 cellulose-esters zoals celluloseacetaatvaleraat, celluloseacetaatsuccinaat, cellulosepropionaatsuccinaat, celluloseacetaatoctanoaat, cellulosevaleraatpalmitaat, celluloseacetaatheptanoaat en dergelijke. Half doorlatende polymeren zijn bekend uit het Amerikaanse octrooischrift 4.077.407 en kunnen worden gemaakt volgens werkwijzen die zijn beschreven in Encyclopedia of Polymer Science and Technology, deel 3, blz.
 10 325-354, 1964, uitgegeven door Interscience Publishers, Inc. New York.

Andere half doorlatende polymeren zijn o.m. celluloseacetaldehyddimethylacetaat, celluloseacetaatethylcarbamaat, celluloseacetaatmethylcarbamaat, cellulosedimethylaminoacetaat, half doorlatende poly-
 15 amiden; half doorlatende polyurethanen, half doorlatende polysulfanen, half doorlatende gesulfoneerde polystyrenen, verknoopte, selectief half doorlatende polymeren die worden gevormd door coprecipitatie van een polyanion en een polykation zoals geopenbaard in de Amerikaanse octrooischriften 3.173.876; 3.276.586; 3.541.005; 3.541.006 en 3.546.142;
 20 selectief half doorlatende siliconenrubbers, half doorlatende polymeren als geopenbaard door Loeb en Sourirajan in het Amerikaanse octrooischrift 3.133.132; half doorlatende polystyreenderivaten, half doorlatend polynatriumstyreensulfonaat, half doorlatend polyvinylbenzyltrimethylammoniumchloride, een half doorlatend polymeer met een vloeistof-
 25 doorlaatbaarheid van 10^{-1} tot 10^{-7} cm³.mil (25,4 / μ m) per cm², per uur, per atm, uitgedrukt per atm hydrostatisch of osmotisch drukverschil over de half doorlatende wand. De polymeren zijn in de techniek bekend uit de Amerikaanse octrooischriften 3.845.770, 3.916.899 en 4.160.020 en in het Handbook of Common Polymers, van Scott, J.R. en
 30 Roff. W.J., 1971, uitgegeven door CRC Press, Cleveland, Ohio.

De voor het vormen van de zwelbare binnenwand en het zakje gebruikte materialen zijn polymere materialen als zodanig en polymere materialen die zijn gemengd met osmotische middelen die reageren op water of een biologische vloeistof, de vloeistof opzuigen en zwellen tot een
 35 evenwichtstoestand. Het polymeer heeft het vermogen een aanzienlijk gedeelte van de opgezogen vloeistof in de moleculaire structuur van het polymeer vast te houden. In een thans de voorkeur hebbende uitvoeringsvorm zijn de polymeren gelpolymeren die in zeer grote mate kunnen opzwellen en daarbij doorgaans een 2- tot 50-voudige volumevergroting ondergaan. De zwelbare, hydrofiele polymeren met osmotische eigenschappen
 40

8602556

zijn ook bekend als osmopolymeren, die niet of licht verknoopt kunnen zijn. De verknopingen kunnen covalente of ionogene bindingen zijn waarbij het polymeer het vermogen heeft in aanwezigheid van vloeistof op te zwellen en het polymeer, wanneer dit niet verknoopt is, niet in een waterachtige vloeistof oplost. De polymeren kunnen van plantaardige, dierlijke of synthetische oorsprong zijn. Voor het onderhavige doel bruikbare polymere materialen zijn o.m. polyhydroxyalkylmethacrylaat met een molecuulgewicht van 5000 tot 5.000.000, polyvinylpyrrolidon met een molecuulgewicht van 10.000 tot 360.000, anionische en kationische expandeerbare hydrogelen, polyelektrolytcomplexen, polyvinylalcohol met een laag acetaatresidu, een zwelbaar mengsel van agar en carboxymethylcellulose, een zwelbare samenstelling omvattende methylcellulose gemengd met een zeer weinig verknoopte agar, een met water zwelbaar copolymeer dat wordt gemaakt door dispersie van een fijn verdeeld copolymeer van maleinezuuranhydride met styreen, etheen, propheen of isobutteen, een met water zwelbaar polymeer van N-vinyllactamen en dergelijke.

Andere geleerbare, vloeistof opzuigende en vloeistof vasthoudende polymeren die bruikbaar zijn voor de vorming van het hydrofiele, expandeerbare stuwonderdeel zijn o.a. pectine met een molecuulgewicht uiteenlopend van 30.000 tot 300.000, gelatine met een viscositeit van 15 tot 30 millipoise en een Bloom-sterkte tot 150 g, gelatine met een Bloom-waarde van 160 tot 250, polysacchariden als agar, Arabische gom, karaya, tragacant, alginen en guar, Carbopol^(R) zuur carboxypolymeer en zoutderivaten daarvan, polyacrylamiden, met water zwelbare indeenmaleinezuuranhydridepolymeren, Good-rite^(R) polyacrylzuur met een molecuulgewicht van 80.000 tot 200.000, Polyox^(R) polyethyleenoxide met een molecuulgewicht van 100.000 tot 5.000.000, zetmeel-entcopolymeren, Aqua-keep^(R) acrylaatpolymeren met een waterabsorptievermogen van 400 maal het eigen gewicht, diesters van polyglucan, een mengsel van verknoopte polyvinylalcohol en polyvinylpyrrolidon, als prolamine beschikbaar zijne, polyethyleenglycol met een molecuulgewicht van 4000 tot 100.000 en dergelijke. In een voorkeursuitvoeringsvorm wordt de expandeerbare wand gevormd door polymeren en polymere samenstellingen die thermisch vormbaar zijn. Representatieve polymeren met hydrofiele eigenschappen zijn bekend uit de Amerikaanse octrooischriften 3.865.108, 4.002.173, 4.207.893 en 4.327.725 en in Handbook of Common Polymers, van Scott en Roff, uitgegeven door Cleveland Rubber Company, Cleveland, Ohio.

De osmotisch doeltreffende verbinding die homogeen of heterogeen

8602556

met het zwelbare polymeer kan worden gemengd tot een stuwende wand is een osmotisch doeltreffende oplosstof die in de in het zwelbare polymeer opgezogen vloeistof oplosbaar is. De osmotisch doeltreffende ver-
 5 bindingen hebben een osmotische drukgradient over een half doorlatende wand tegenover een externe vloeistof. Osmotisch doeltreffende verbin-
 dingen zijn in de doseertechniek ook bekend als osmagenten. Voor dit
 doel bruikbare osmotisch actieve osmagenten zijn o.a. magnesiumsulfaat, magnesiumchloride, natriumchloride, lithiumchloride, kaliumchloride, kaliumsulfaat, natriumsulfaat, mannitol, ureum, sorbitol, inositol,
 10 sucrose, glucose en dergelijke. De osmotische druk in atmosfeer (atm) van de voor de uitvinding geschikte osmagenten is groter dan nul atm, in het algemeen van 8 tot 500 atm of hoger.

Het zwelbare, expandeerbare polymeer zorgt niet alleen voor de stuwende kracht voor de afgifte van een heilzaam middel uit de afgifte-
 15 inrichting, maar dient ook als dragende matrix voor een osmotisch doeltreffende oplosstof. De osmotische oplosstof kan homogeen of heterogeen met het polymeer zijn gemengd waardoor de gewenste zwelbare wand of zwelbare zak wordt gevormd. De samenstelling omvat in een thans de
 voorkeur hebbende uitvoeringsvorm ten minste een polymeer en ten minste
 20 een osmotische oplosstof. In het algemeen omvat een samenstelling ongeveer 20 tot 90 gew.% polymeer en 80 tot 10 gew.% osmotische oplosstof met een voorkeurssamenstelling van 35 tot 75 gew.% polymeer en 65 tot 25 gew.% osmotisch oplosstof.

Met de hier gebruikte term heilzaam middel worden bedoeld een sa-
 25 menstelling, preparaat of verbinding die kan worden afgegeven met het oog op het bereiken van een vooraf bepaald heilzaam en nuttig resultaat. Daartoe behoren algiciden, anti-oxidanten, lucht zuiverende middelen, biociden, katalysatoren, chemische reactanten, cosmetica, geneesmiddelen, desinfecteermiddelen, fungiciden, voedingsmiddelen,
 30 vruchtbaarheid remmende en vruchtbaarheid bevorderende middelen, voedingstoevoegsels, fermentatiemiddelen, germiciden, insecticiden, verzwakkers van microorganismen, voedingsstoffen, plantengroei bevorderende en plantengroei remmende middelen, conserveermiddelen, oppervlakte-actieve stoffen, sterilisatiemiddelen, seks-sterilisatiemidde-
 35 len, vitaminen en andere samenstellingen die van nut zijn voor de omgeving of het milieu van dieren. Het middel kan onoplosbaar tot goed oplosbaar zijn in het in de inrichting opgenomen temperatuurgevoelige materiaal.

In de beschrijving en in de conclusies wordt onder de term genees-
 40 middel verstaan elke fysiologisch of farmacologisch werkzame stof die

8602556

een plaatselijk of systemisch effect heeft in dieren, waaronder warmbloedige dieren, mensen en primaten, vogels, vissen, huis-, sport- en fokdieren, laboratoriumdieren en dieren in dierentuinen. De term fysiologisch heeft hier betrekking op de toediening van een geneesmiddel die leidt tot normale concentraties en functies. De term farmacologisch heeft betrekking op variaties in de reactie op hoeveelheden aan de gastheer toegediend geneesmiddel (zie Stedman's Medical Dictionary, 1966, uitgegeven door Williams en Wilkins, Baltimore). Het werkzame geneesmiddel dat kan worden afgegeven omvat anorganische en organische geneesmiddelen zonder beperkingen, geneesmiddelen die werken op het zenuwstelsel, kalmeringsmiddelen, slaapmiddelen, opwekkende middelen, stuipwerende middelen, spierontspanningsmiddelen, anti-Parkinson-middelen, pijnstillers, ontstekingswerende middelen, antimalariamiddelen, hormonale middelen, anticonceptiemiddelen, sympathomimetica, diuretica, antiparasitica, hypoglycemische middelen, oogmiddelen, elektrolyten, diagnostica en cardiovasculaire middelen. De in de afgifteinrichting aanwezige hoeveelheid kan uiteenlopen van 0,05 ng tot 20 g of meer. Voor medische toepassingen kan de inrichting verschillende hoeveelheden bevatten bijvoorbeeld 25 ng, 1 mg, 125 mg, 1,5 g enz. De inrichting kan een of meer malen per dag, een of meer malen per week en dergelijke worden gebruikt.

De voor de uitvinding gebruikte term "op warmte reagerend" omvat thermoplastische samenstellingen die als reactie op warmte zacht kunnen worden en bij afkoeling weer hard worden. De term omvat tevens thermotrope samenstellingen die als reactie op de geleidelijke toevoer van energie verandering kunnen ondergaan. Deze materialen zijn ook temperatuurgevoelig in hun reactie op de toevoer en de onttrekking van energie. De term "op warmte reagerend" zoals gebruikt voor deze uitvinding in een voorkeursuitvoeringsvorm duidt op de fysischchemische eigenschap van een samenstelling van middel en drager om bij temperaturen tot 34°C, gewoonlijk tussen 20° en 33°C, vaste of vastachtige eigenschappen te vertonen en bij toevoer van warmte, vanaf 33°C doorgaans in het gebied van 33 tot 40°C vloeibaar, halfvast of viskeus te worden. De op warmte reagerende drager is warmtegevoelig en heeft de eigenschap bij hogere temperatuur te smelten, op te lossen, in oplossing te gaan, zacht te worden of vloeibaar te worden, waardoor de afgifteinrichting de op warmte reagerende drager met daarin het heilzame middel homogeen of heterogeen gemengd kan afgeven. De op warmte reagerende drager kan lipofiel, hydrofiel of hydrofoob zijn. Een andere belangrijke eigenschap van de drager is het vermogen de stabiliteit van het daarin aan-

8602556

wezige middel tijdens opslag en tijdens afgifte van het middel te handhaven. Representatieve op warmte reagerende samenstellingen en hun smeltpunten zijn als volgt: cacaoboter 32-34°C, cacaoboter plus 2% bijenwas 35-37°C, propyleenglycol-monostearaat en -distearaat 32-35°C,

- 5 gehydrogeneerde oliën zoals gehydrogeneerde plantaardige olie 36-37,5°C, 80% gehydrogeneerde plantaardige olie en 20% sorbitan-monopalmitaat 39-39,5°C, 80% gehydrogeneerde plantaardige olie en 20% polysorbaat 60 36-37°C, 77,5% gehydrogeneerde plantaardige olie, 20% sorbitantrioleaat en 2,5% bijenwas 35-36°C, 72,5% gehydrogeneerde plantaardige olie, 20% sorbitantrioleaat, 2,5% bijenwas en 5,0% gedestilleerd
- 10 water 37-38°C, mono-, di- en triglyceriden van zuren met 8-22 koolstofatomen waaronder verzadigde en onverzadigde zuren zoals palmitinezuur, stearinezuur, oliezuur, linolzuur, linoleenzuur en arachidonzuur, triglyceriden van verzadigde vetzuren met mono- en diglyceriden 34-35,5°C,
- 15 mono- en distearaten van propyleenglycol 33-34°C, gedeeltelijk gehydrogeneerde katoenzaadolie 35-39°C, geharde vetalcoholen en vetten 33-36°C, hexadienol en watervrij lanolinetriethanolamineglycerylmonostearaat 38°C, eutectische mengsels van mono-, di- en triglyceriden 35-39°C, Witepsol^(R) # 15, triglyceride van verzadigde plantaardige
- 20 vetzuren met monoglyceriden, 33,5-35,5°C, Witepsol^(R) H32 vrij van hydroxylgroepen 31-33°C, Witepsol^(R) W25 met een verzepingswaarde van 225-240 en een smeltpunt van 33,5-35,5°C, Witepsol^(R) E 75 met een verzepingswaarde van 220-230 en een smeltpunt van 37-39°C, een polyalkyleenglycol zoals polyethyleenglycol 1000, een onvertakt polymeer
- 25 van ethyleenoxide 38-41°C, polyethyleenglycol 1500, smeltpunt 38-41°C, polyethyleenglycolmonostearaat 39-42,5°C, 33% polyethyleenglycol 1500, 47% polyethyleenglycol 6000 en 20% gedestilleerd water 39-41°C, 30% polyethyleenglycol 1500, 40% polyethyleenglycol 4000 en 30% polyethyleenglycol 400 33-38°C, mengsel van mono-, di- en triglyceriden van verzadigde vetzuren met 11-17 koolstofatomen 33-35°C, en dergelijke. De op
- 30 warmte reagerende samenstelling is een middel voor het opslaan van een heilzaam middel in een vaste samenstelling bij een temperatuur van 20-33°C, voor het handhaven van een niet mengbare grens op het scheidingsvlak met de zwellende samenstelling en voor het afgeven van het
- 35 middel in een min of meer vloeibare samenstelling bij een temperatuur hoger dan 33°C en gewoonlijk van 33-40°C. Bij de afgifte van de op warmte reagerende samenstellingen in een biologische omgeving worden deze gemakkelijk uitgescheiden, gemetaboliseerd, geassimileerd of dergelijke zodat het heilzame middel doeltreffend kan worden gebruikt.
- 40 De halfdoorlatende wand kan op de expandeerbare wand of zak of op

8602556

de op warmte reagerende laag worden aangebracht door vormen, gieten, sproeien of dompelen met een halfdoorlatende wand vormende samenstelling.

Andere en thans de voorkeur verdienende werkwijzen die kunnen worden gevolgd voor het aanbrengen van de wand zijn de luchtsuspensiemethode en de "pan coating" methode. De luchtsuspensiemethode bestaat uit het suspenderen en doen tuimelen van het laminaat of het zakje in een luchtstroom en een halfdoorlatende wand vormende samenstelling totdat het onderdeel met de wand is omgeven en bekleed. De werkwijze kan worden herhaald met een andere halfdoorlatende wand vormende samenstelling zodat een halfdoorlatende gelaagde wand ontstaat. De luchtsuspensieprocedure wordt beschreven in het Amerikaanse octrooischrift 2.799.241, J. Am. Pharm. Assoc., deel 48, blz. 451-459, en ibid., deel 49, blz. 82-84, 1960. Andere standaardvervaardigingsprocedures worden beschreven in Modern Plastics Encyclopedia, deel 46, blz. 62-70, 1969 en in Pharmaceutical Sciences, van Remington, 14de druk, blz. 1626-1678, 1970, uitgegeven door Mack Publishing Co., Easton, PA.

Oplosmiddelen die geschikt zijn voor vervaardiging van de wanden zijn bijvoorbeeld inerte anorganische en organische oplosmiddelen die de materialen, de op warmte reagerende samenstelling, de expandeerbare wand, het zakje en de uiteindelijke afgifteinrichting niet beschadigen. Hiertoe behoren in het algemeen oplosmiddelen op waterbasis, alcoholen, ketonen, esters, ethers, alifatische koolwaterstoffen, gehalogeneerde oplosmiddelen, alicyclische koolwaterstoffen, aromatische koolwaterstoffen, heterocyclische oplosmiddelen en mengsels daarvan. Gangbare oplosmiddelen zijn o.m. aceton, diacetonalcohol, methanol, ethanol, isopropylalcohol, butanol, methylacetaat, ethylacetaat, isopropylacetaat, butylacetaat, methylisobutylketon, methylpropylketon, hexaan, heptaan, ethyleenglycolmonoethylether, ethyleenglycolmonoethylacetaat, dichloormethaan, 1,2-dichloorethaan, 1,2-dichloorpropan, koolstoftetrachloride, nitroethaan, nitropropan, tetrachloorethaan, diethylether, diisopropylether, cyclohexaan, cyclooctaan, benzeen, toluen, nafta, 1,4-dioxaan, tetrahydrofuran, diglyme, water en mengsels daarvan zoals aceton/water, aceton/methanol, aceton/ethanol, dichloormethaan/methanol en dichloorethaan/methanol. In het algemeen wordt in deze uitvinding de halfdoorlatende wand aangebracht bij temperaturen die enige graden onder het smeltpunt van de op warmte reagerende samenstelling liggen. In plaats daarvan kan de thermoplastische samenstelling in de afgifteinrichting worden aangebracht nadat de half doorlatende wand is aangebracht.

8602556

De expandeerbare wand, het zakvormige onderdeel of de expandeerbare laag kunnen worden vervaardigd volgens gebruikelijke thermovormende polymeerwerkwijzen, zoals het besproeien van een spil, het dompelen van een mal in een wandvormende samenstelling, blaasgieten, vacuumvormen, persgieten, spuitgieten, extruderen en lamineren. In een thans de voorkeur hebbende uitvoeringsvorm wordt een zakvormig onderdeel of expandeerbaar gevormd stuwonderdeel vervaardigd volgens de in fig. 10 geïllustreerde persgietwerkwijze. Bij het persgieten worden een gietholte en een plunjer gebruikt. De gietholte (mal) vormt een oppervlak van het gegoten onderdeel en de polymere wandvormende samenstelling wordt in de mal gebracht. De plunjer vormt het andere oppervlak van het gegoten onderdeel. De plunjer drukt de polymere samenstelling samen wanneer de mal gesloten is tot de vorm van het uiteindelijke zakvormige onderdeel. De mal en de plunjer worden in deze stand gehouden totdat de polymere samenstelling hard is geworden. In fig. 10 is het zakvormige onderdeel of het gegoten stuwonderdeel aangeduid met de letter a en afgebeeld nadat de persgietmal is verwijderd. Vervolgens wordt in een uitvoeringsvorm het zakje naar een vulpunt, b, gebracht waar het onder een vul- trechter wordt geplaatst en met een gesmolten samenstelling met daarin het middel wordt gevuld. Na afkoelen wordt het gevulde compartiment bij c bekleed met een halfdoorlatende wand en wordt door de halfdoorlatende wand met een laser een opening geboord hetgeen een afgifteinrichting levert. In een soortgelijk proces wordt het gevormde compartiment a bij d gesloten met een sluiting die is voorzien van een vul- en ontlaadgat en wordt het gesloten compartiment bij het vulpunt e bij kamertemperatuur met een gesmolten samenstelling gevuld. Tenslotte wordt het gevulde compartiment bij f bekleed met een halfdoorlatende wand en wordt door die wand in het verlengde van het gat met een laser een opening geboord en is de afgifteinrichting verkregen. In een soortgelijk proces wordt het gesloten compartiment bij g bekleed met een halfdoorlatend membraan en wordt met een laser door de halfdoorlatende wand in het verlengde van het gat een opening geboord waardoor de lege afgifteinrichting ontstaat. Deze wordt dan vervolgens bij h bij kamertemperatuur gevuld met het gesmolten preparaat waarna de uiteindelijke afgifteinrichting ontstaat.

De hier gebruikte termen opening en doorgang omvatten voorzieningen in de halfdoorlatende wand waardoor een preparaat met heilzaam middel uit de afgifteinrichting kan worden afgegeven. De opening kan worden gevormd door mechanisch boren of boren met een laser of door eroderen van een erodeerbaar element in de wand zoals een gelatinestop. Een

8602556

uitvoerige beschrijving van openingen en de bij voorkeur geldende maximale en minimale afmetingen voor een opening worden geopenbaard in de Amerikaanse octrooischriften 3.845.770 en 3.916.899.

5 BESCHRIJVING VAN DE VOORBEELDEN

De volgende voorbeelden illustreren de uitvinding en dienen niet te worden gezien als beperking van de toepassingsmogelijkheden van de uitvinding.

Voorbeeld I

10 Een afgifteinrichting wordt als volgt vervaardigd: Een expandeerbare capsulevormige houder wordt gevormd door spuitgieten van een polymersamenstelling. De houder heeft een diameter van 12 mm en een diepte van 40 mm. De wand van de houder wordt gevormd door een samenstelling die 30 gew.% natriumchloride en 70 gew.% polyethyleenoxide met een molecuulgewicht van 3.000.000 omvat. De wand vormende bestanddelen worden 15 20 min. in een in de handel verkrijgbare menger tot een homogene samenstelling gemengd. De samenstelling wordt tot tabletten geperst en in een spuitgietapparaat gebracht en de houder wordt gevormd door spuitgieten bij 145-150°C bij $6,5-7,0 \times 10^5$ kPa.

20 Vervolgens wordt de houder gevuld met een warmtegevoelige samenstelling die 0,5 gew.% theofylline, 77 gew.% gehydrogeneerde plantaardige olie, 20 gew.% sorbitantrioleaat en 2,5 gew.% bijenwas omvat. Het vullen geschiedt bij 36-37°C. Na afkoelen tot 21°C wordt de halfdoorlatende buitenwand op de gevulde houder aangebracht door bekleden in een 25 Wurster-luchtsuspensiebekleder. De halfdoorlatende wand wordt gevormd uit een oplossing van 5 gew.% celluloseacetaatbutyraat in dichloormethaan. De halfdoorlatende wand wordt aangebracht tot een dikte van 0,4 mm en de gevulde en beklede houder wordt 5 tot 10 dagen in een oven bij 50°C gedroogd. Tenslotte wordt door de halfdoorlatende wand met een laser een opening van 0,75 mm geboord voor de afgifte van het geneesmiddelpreparaat uit het compartiment van de afgifteinrichting. 30

Voorbeeld II

Volgens voorbeeld I wordt een houder gemaakt en deze wordt gevuld met een geneesmiddelpreparaat dat 0,20 g paracetamol, 0,02 g codeïnefosfaat, 0,15 g acetylsalicylzuur en 2,0 g Witepsol^(R) H35, een 35 mengsel van glycerolesters van verzadigde vetzuren waarin laurinezuur overheerst, omvat. De samenstelling wordt bereid door alle bestanddelen fijn te malen en grondig te mengen en vervolgens bij 38-40°C de Witepsoldrager toe te voegen. De houders worden met de gesmolten samenstelling 40 gevuld die bij afkoelen een roomachtige consistentie krijgen. De

8602556

houders worden bekleed met een halfdoorlatende wand en als boven wordt er een opening in geboord.

Voorbeeld III

Een afgifteinrichting met een compartiment dat een op warmte reagerende temperatuurgevoelige samenstelling laagsgewijs aangebracht tegen een expandeerbare samenstelling bevat, wordt als volgt vervaardigd: Een matrijs wordt achtereenvolgens gevuld met een gesmolten samenstelling welke 2,5% fenobarbital, 20,5% glycergelatine en 77,0% theobroomolie, een glyceride van stearinezuur, palmitinezuur en laurinezuur, omvat welke bij afkoelen tot kamertemperatuur de op warmte reagerende laag vormt, dan met een mengsel van 30 delen ethyleenglycolmonomethacrylaat, 0,12 delen ethyleenglycoldimethacrylaat en 10 delen van een 0,13%'s oplossing van natriumdisulfaat in water/ethanol. Dit mengsel polymeriseert bij 30°C en na 20 min. na evenwichtsinstelling bij kamertemperatuur wordt het vaste laminaat uit de matrijs genomen.

Vervolgens wordt een 15 gew.-%'s oplossing van celluloseacetaat met een acetylgehalte van 39,8% in aceton bereid en wordt het laminaat bekleed door 15 maal dompelen in deze oplossing, eerst eenmaal 10 sec. vervolgens telkens 1 min. per dompeling waartussen telkens 5 min. wordt gedroogd. Na het dompelen worden de afgifteinrichtingen bij 22°C gedurende 10 dagen gedroogd. Door deze werkwijze wordt een halfdoorlatende doorgangssnelheid regelende wand van 0,7 mm rond het laminaat gevormd. Met een laser wordt door de halfdoorlatende wand een doorgang geboord die het uitwendige van de inrichting met de op warmte reagerende laag verbindt.

Voorbeeld IV

Een afgifteinrichting wordt als volgt vervaardigd: Eerst wordt een warmtegevoelig eutectisch mengsel van 77% neutraal vet met een smeltpunt van 35-37°C en 19,5% paraffinewas met een smeltpunt van 52°C verwarmd tot het vloeibaar is. Aan de smelt wordt 3,5% acetylsalicylzuur toegevoegd en het mengsel wordt in een matrijs gegoten. Na afkoelen en vastworden wordt 500 mg Cyanamer^(R)-polyacrylamide, een hydrogel met een molecuulgewicht van ongeveer 200.000, in de matrijs gebracht en worden de lagen samengedrukt tot een op warmte reagerende laag die in contact is met een hydrogellaag en worden de tegen elkaar liggende lagen uit de matrijs genomen.

Vervolgens wordt een halfdoorlatende wand aangebracht door het mengen van 85 g celluloseacetaat met een acetylgehalte van 39,8% met 200 ml dichloormethaan en 200 ml methanol en bekleden van het tweelaags compartiment vormende onderdeel door sproeien in een luchtsuspensie-

8602556

apparaat totdat zich rond het compartiment een halfdoorlatende wand van 0,25 mm dikte heeft gevormd. De inrichtingen worden twee weken gedroogd en met een laser wordt door de halfdoorlatende wand een doorgang van 0,4 mm geboord die de verbinding vormt met de warmtegevoelige samen-

5 stelling.

Voorbeeld V

De werkwijze van voorbeeld IV wordt herhaald met de beschreven samenstellingen, met uitzondering van de op warmte reagerende samenstelling die in dit voorbeeld een gedeeltelijk met (C₁₄-C₁₈) vet-

10 ren veresterde en met 2 tot 5 eenheden geëpoxideerde polyhydroxyverbinding omvat. De samenstelling bevat een geneesmiddel en de op warmte reagerende samenstelling smelt bij lichaamstemperatuur snel en volledig tot een vloeibare samenstelling die gemakkelijk uit de afgifteinrichting kan worden afgegeven.

Voorbeeld VI

De werkwijzen van de voorbeelden IV en V worden herhaald voor het bereiden van een op warmte reagerende samenstelling die 85 mg met 4 eenheden geëpoxideerd sorbitanmonostearaat met een smeltpunt van 38°C, 5 mg met 20 eenheden geëpoxideerd sorbitanmonostearaat, 5 mg

20 sorbitanmonoricinoleaat en 15 mg natrium-indomethacine omvat.

Voorbeeld VII

Een warmtegevoelige samenstelling voor gebruik in de afgifteinrichting van voorbeeld I wordt bereid door onder warmte 30% polyethyleenglycol 1500, 30% polyethyleenglycol 4000, 30% polyethyleenglycol

25 400, 9% cacaoboter en 1% oxyprenololhydrochloride te mengen. De samenstelling heeft bij 37°C een smelttijd van 15 tot 20 min.

Voorbeeld VIII

In een osmotische capsule in de vorm van een dunwandige cilinder met een half bolvormige bodem werd door spuitgieten een samenstelling

30 die in hoofdzaak uit 65% natriumchloride, 20% Polyox^(R), een polyoxyethyleen met een molecuulgewicht van ongeveer 200.000 en 15% polyethyleenglycol 200.000 bestaat, gebracht. De spuitgietomstandigheden waren als volgt:

	temperatuur spuitstuk	180±20°C
	zone 1	uit
	zone 2	230±25°C
5	zone 3	220±25°C
	temperatuur hete punt	180±25°C
	temperatuur gietholte	18±3°C
	temperatuur kernpen	8±3°C
	temperatuur stopperplaat	8±3°C
10	lamptijd	13,5±2 sec.
	spuittijd	1,9±0,5 sec.
	spuitsnelheid	5±1
	spuitdruk	84±7 kg/cm ²
	tegendruk	42±7 kg/cm ²
15	cyclusduur	20 sec.

De inwendige en uitwendige diameter waren resp. 11,7 en 13,3 mm en de inwendige en uitwendige lengte resp. 37,0 en 38,5 mm.

De osmotische capsule werd gevuld met 2,88 g H-15 Witepsol, glycerolester van een verzadigd vetzuur met 0,1% rode kleurstofolie. De gevulde osmotische capsules werden in een pancoater (Accela-Cota) bekleed met celluloseacetaatbutyraat in een oplosmiddel bestaande uit 95% dichloormethaan en 5% ethanol, totdat een halfdoorlatend membraan met een uniforme dikte van 0,5 mm was gevormd. De inrichtingen werden 7 dagen bij 55°C gedroogd en er werd een uitgang van 1 mm geboord. Van deze inrichtingen werd de afgiftesnelheid onderzocht. In fig. 11 is de afgiftesnelheid van de warmtegevoelige samenstelling in mg/uur per dag uit het systeem weergegeven. In fig. 12 is de cumulatieve hoeveelheid warmtegevoelige samenstelling die is afgegeven weergegeven als het percentage van de totale hoeveelheid die door het systeem is afgeleverd. De cirkels hebben betrekking op afgifte uit de inrichting in een verticale stand en de vierkanten op afgifte uit de inrichting in horizontale stand.

Een uitvoeringsvorm van de uitvinding heeft betrekking op een werkwijze voor het toedienen van een heilzaam geneesmiddel met een beheerste snelheid in de vaginale of het rectale doorgang van een warmbloedig dier, welke werkwijze bestaat uit de volgende stappen: (A) in de lichaamsdoorgang wordt een afgifteinrichting gebracht die de volgende onderdelen omvat: (1) een binnenwand die wordt gevormd door een

8602556

zwelbare polymere samenstelling die een inwendig compartiment vormt en omgeeft, (2) een mondstuk in de binnenwand, (3) een preparaat van een heilzaam geneesmiddel in het compartiment die een eenheidshoeveelheid geneesmiddel voor het afwickelen van een therapeutisch programma en een
 5 warmtegevoelige drager die bij lichaamstemperatuur smelt of oplost en een middel is voor het transport van een geneesmiddel uit de inrichting omvat; (4) een buitenwand rond de binnenwand en het mondstuk die wordt gevormd door een halfdoorlatende polymere samenstelling die vloeistof doorlaat en geneesmiddel niet doorlaat en (5) een opening door de bui-
 10 tenwand die via het mondstuk verbinding vormt met het inwendige compartiment; (B) via de halfdoorlatende wand wordt door de binnenwand vloeistof opgezogen met een snelheid die wordt bepaald door de doorlaatbaarheid van de halfdoorlatende wand en de osmotische drukgradient over de halfdoorlatende wand, waardoor de binnenwand opzwelt; (C) het genees-
 15 middelpreparaat in het compartiment smelt en wordt een vloeibaar preparaat en (D) het preparaat met heilzaam geneesmiddel wordt uit het compartiment afgegeven doordat de binnenwand opzwelt en druk uitoefent op het gesmolten preparaat, waardoor het preparaat in een therapeutisch doeltreffende hoeveelheid met een beheerste snelheid door de doorgang
 20 afgegeven en gedurende lange tijd, bijvoorbeeld van 1 uur tot enige maanden, bij voorkeur van 1 tot 24 uren, de gewenste medische uitwerking heeft.

Voorzover de voorafgaande beschrijving voorkeursuitvoeringsvormen van de uitvinding omvat, wordt opgemerkt dat variaties en aanpassingen
 25 in overeenstemming met de geopenbaarde inventieve principes kunnen worden gemaakt zonder dat van de strekking van de uitvinding wordt afgeweken.

8602556

C O N C L U S I E S

1. Afgifteinrichting voor het met een beheerste snelheid afgeven van een voor warmte gevoelig preparaat van een heilzaam middel aan een
5 gebruiksomgeving met als kenmerk:

a) een binnenwand dat een inwendig compartiment dat het preparaat van het heilzame middel bevat omgeeft en vormt, met een opening in de wand waardoor het preparaat in het compartiment kan worden gebracht en daaruit kan worden afgegeven, welke wand wordt gevormd door een samen-
10 stelling, die een middel is dat vloeistof absorbeert en in het compartiment zwelt;

b) een buitenwand rondom de binnenwand, welke buitenwand wordt gevormd door een samenstelling die doorlatend is voor een vloeistof en vrijwel ondoorlatend is voor een heilzaam middel en

15 c) een doorgang in de buitenwand die verbinding geeft met de opening, waardoor een preparaat van een heilzaam middel uit de inrichting kan worden afgegeven.

2. Afgifteinrichting volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat het compartiment een preparaat van een heilzaam middel bevat dat tot 33°C
20 vast is en boven 33°C smelt.

3. Afgifteinrichting volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk, dat de binnenwand wordt gevormd door een samenstelling die een hydrogelpolymeer en een osmotisch doeltreffende oplosstof omvat.

4. Afgifteinrichting volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk,
25 dat de binnenwand wordt gevormd door een samenstelling die een hydrogelpolymeer omvat dat in aanwezigheid van vloeistof opzwellt.

5. Afgifteinrichting volgens een der conclusies 1-4, met het kenmerk, dat in de opening in de binnenwand zich een sluiting bevindt die voorzien is van een gat.

30 6. Afgifteinrichting volgens een der conclusies 1-5, met het kenmerk, dat de buitenwand wordt gevormd door een cellulose-ester, -diester, -triest, -ether of -esterether zoals celluloseacetaat, -diacetaat, -triacetaat of -acetaatbutyraat.

7. Afgifteinrichting volgens een der conclusies 1-5, met het ken-
35 merk, dat de buitenwand wordt gevormd door een hydrofiele samenstelling die in aanwezigheid van in de inrichting opgezogen waterachtige vloeistoffen opzwellt.

8. Afgifteinrichting volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk, dat de binnenwand wordt gevormd door polyethyleenoxide.

40 9. Afgifteinrichting volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk,

8602556

dat de binnenwand wordt gevormd door polyethyleenoxide en een osmotisch doeltreffende oplosstof.

10. Afgifteinrichting volgens een der conclusie 1-9, met het kenmerk, dat het compartiment een voor warmte gevoelige samenstelling die een glycerolester van een verzadigd vetzuur omvat bevat.

11. Afgifteinrichting voor het met een beheerste snelheid afgeven van een heilzaam middel aan een vloeibare biologische gebruiksomgeving met een temperatuur hoger dan 33°C, met als kenmerk:

a) een wand die wordt gevormd door een halfdoorlatende polymere samenstelling rondom en ter begrenzing van:

b) een compartiment;

c) een eerste voorziening in het compartiment die als reactie op de temperatuur van de biologische omgeving verandert van een vaste samenstelling tot een verspreidbare samenstelling en een heilzaam middel bevat en is aangebracht tegen een tweede voorziening in het compartiment die door de halfdoorlatende wand vloeistof opzuigt en in het compartiment opzwellt; en

d) een doorgang in de wand die de buitenkant van de inrichting met de eerste voorziening verbindt.

12. Afgifteinrichting volgens conclusie 11, met het kenmerk, dat de eerste voorziening een laag is.

13. Afgifteinrichting volgens conclusie 11 of 12, met het kenmerk, dat de tweede voorziening een laag is.

14. Afgifteinrichting volgens een der conclusies 11-13, met het kenmerk, dat de vaste samenstelling een gel is.

15. Afgifteinrichting volgens een der conclusies 11-14, met het kenmerk, dat de vaste samenstelling als reactie op de temperatuur van de biologische omgeving smelt.

16. Afgifteinrichting volgens een der conclusies 11-14, met het kenmerk, dat de vaste samenstelling als reactie op de temperatuur van de biologische omgeving vloeibaar wordt.

17. Afgifteinrichting voor het met een beheerste snelheid afgeven van een heilzaam middel aan een vloeibare omgeving met een temperatuur die overeenkomt met de temperatuur van een warmbloedig dier, met als kenmerk:

a) een wand die wordt gevormd door een halfdoorlatende polymere samenstelling die een gesloten buis begrenst met daarin een inwendig compartiment;

b) een eerste in het midden van het compartiment gelegen voorziening die als reactie op de temperatuur van de omgeving verandert van

8602556

een niet verspreidbare samenstelling tot een verspreidbare samenstelling en een heilzaam middel bevat en wordt omgeven door een tweede voorziening in het compartiment die door de halfdoorlatende wand vloeistof opzuigt en tegen de eerste voorziening opzwelt; en

- 5 d) een doorgang in de wand die de buitenkant van de inrichting met de eerste voorziening verbindt.

18. Afgifteinrichting volgens conclusie 17, met het kenmerk, dat de tweede voorziening is gelegen tussen de eerste voorziening en de binnenkant van de wand.

- 10 19. Afgifteinrichting volgens conclusie 17 of 18, met het kenmerk, dat de doorgang zich aan het gesloten uiteinde van de buis in de wand bevindt.

20. Afgifteinrichting volgens een der conclusies 17-19, met het kenmerk, dat de niet verspreidbare samenstelling een halfvaste stof is.

- 15 21. Afgifteinrichting volgens een der conclusies 17-19, met het kenmerk, dat de niet verspreidbare samenstelling een vaste stof is.

22. Afgifteinrichting volgens een der conclusies 17-19, met het kenmerk, dat de niet verspreidbare samenstelling niet vloeit bij een temperatuur beneden 33°C.

- 20 23. Afgifteinrichting voor een heilzaam middel met als kenmerk:

a) een aan de uiteinden gesloten buisvormig lichaam dat wordt gevormd door een polymere samenstelling die doorlatend is voor een externe vloeistof en vrijwel ondoorlatend is voor een heilzaam middel;

b) een compartiment in het lichaam;

- 25 c) een eerste laag in het compartiment die wordt gevormd door een samenstelling die een heilzaam middel en een drager voor het heilzame middel omvat;

d) een tweede laag in het compartiment die tegen de eerste laag aan ligt en wordt gevormd door een hydrogel dat in aanwezigheid van het compartiment binnentredende vloeistof opzwelt; en

30 e) een doorgang in het lichaam die de buitenkant van de inrichting met de eerste laag verbindt.

24. Afgifteinrichting volgens conclusie 23, met het kenmerk, dat de drager een niet giftige, farmaceutisch aanvaardbare gehydrogeneerde olie is.

35 25. Afgifteinrichting volgens conclusie 23, met het kenmerk, dat de drager een niet giftig monoglyceride, diglyceride of triglyceride is.

26. Afgifteinrichting volgens conclusie 23, met het kenmerk, dat de drager een niet giftig hydrofiel polymeer met een molecuulgewicht

8602556

van meer dan 1000 is.

27. Afgifteinrichting volgens conclusie 23, met het kenmerk, dat de drager een niet giftige eutectische samenstelling is die een glyceride en een gehydrogeneerde olie omvat.

5. 28. Afgifteinrichting volgens conclusie 23, met het kenmerk, dat de drager een niet giftig glyceride van een vetzuur met 8 tot 12 koolstofatomen is.

- 10 29. Afgifteinrichting volgens conclusie 23, met het kenmerk, dat de drager een niet giftige samenstelling is die een mengsel van ten minste twee polyethyleenglycolen omvat waarvan de ene een molecuulgewicht heeft van meer dan 1000.

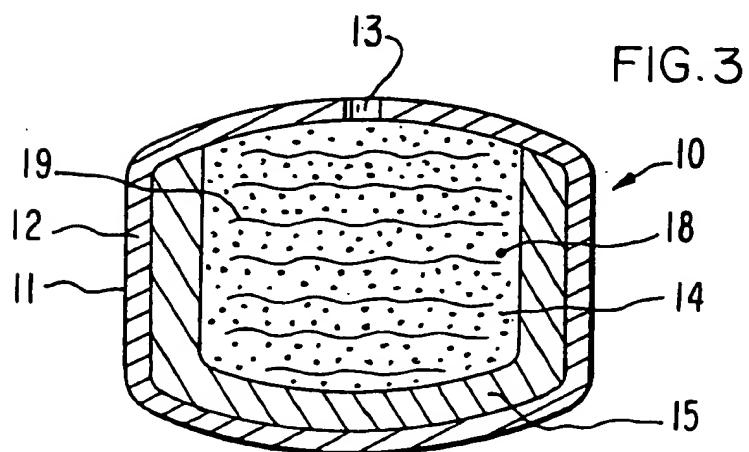
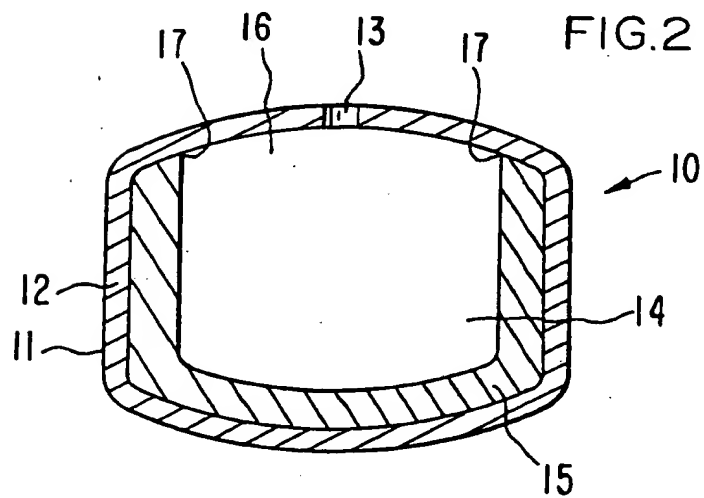
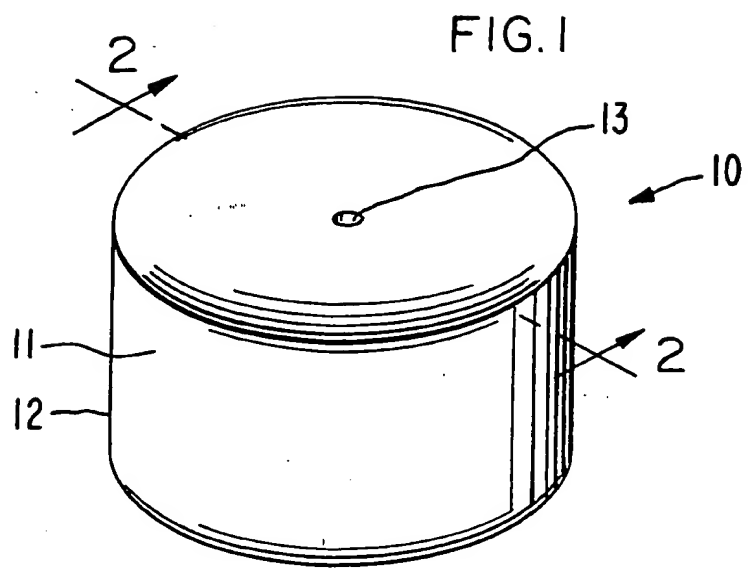
30. Afgifteinrichting voor het met een beheerste snelheid afgeven van een voor warmte gevoelig preparaat met een heilzaam middel aan een gebruiksomgeving, met als kenmerk:

- 15 a) een binnenwand die een inwendig compartiment dat het preparaat van het heilzame middel bevat omgeeft en vormt met een opening in de wand waardoor het preparaat in het compartiment kan worden gebracht en eruit kan worden afgegeven, welk wand wordt gevormd door een samenstelling die een middel is dat vloeistof absorbeert en opzwelt in het com-
20 partiment;

- b) een buitenwand rondom de binnenwand die wordt gevormd door een samenstelling die doorlatend is voor een vloeistof en vrijwel ondoorlatend is voor een heilzaam middel en een samenstelling is die een polysulfon, polyacrylaat, polymethacrylaat, polymethylmethacrylaat of poly-
25 urethaan omvat; en

c) een doorgang in de buitenwand die verbinding geeft met de opening waardoor een preparaat met een heilzaam middel uit de inrichting kan worden afgegeven.

8602556



8602556

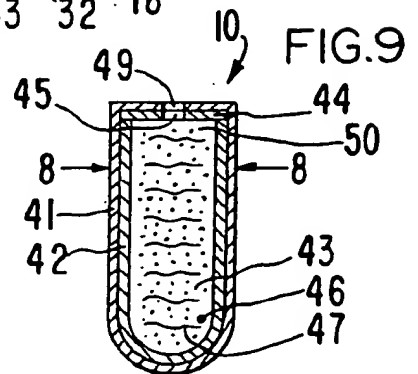
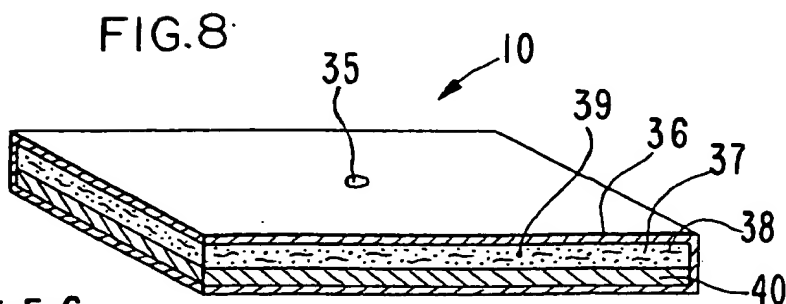
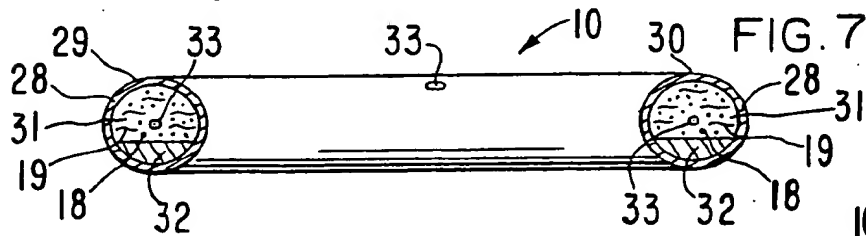
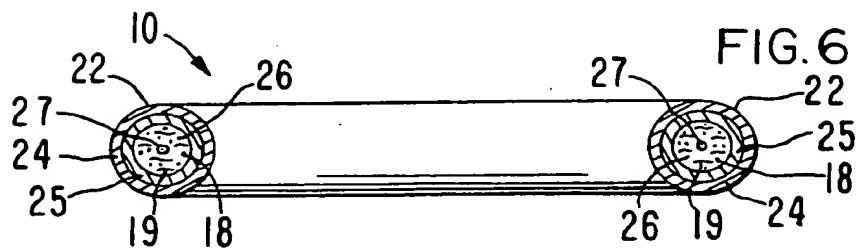
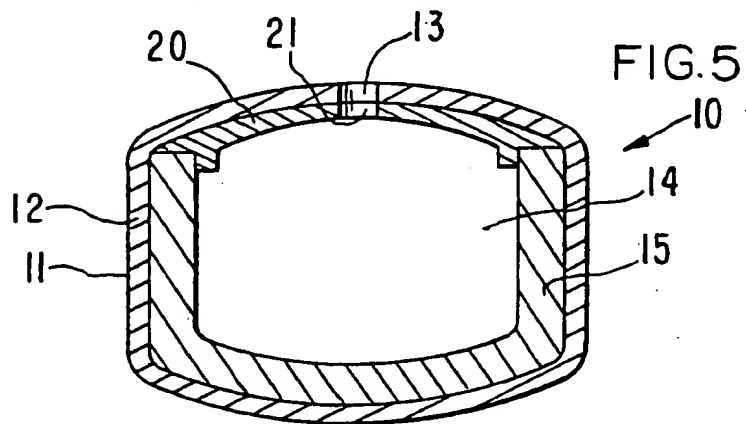
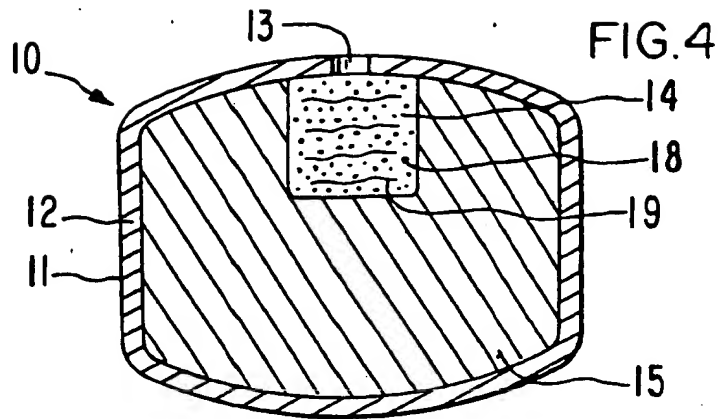


FIG.10

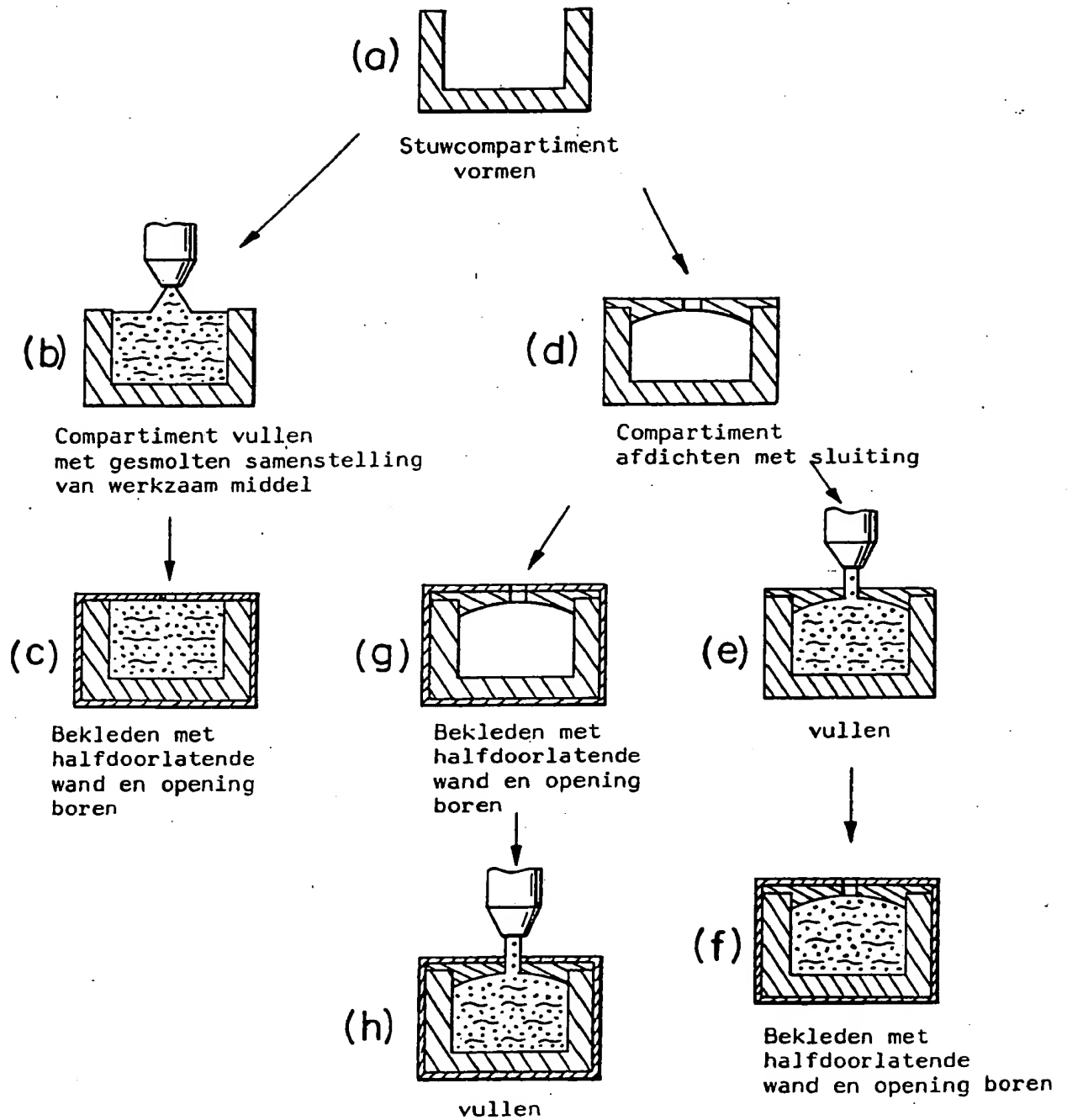


FIG.II

Osmotische pomp die door stuwen
en smelten
Witepsol H-15 afgeeft

$N=7$
gemiddelde \pm standaardafwijking

$$W_f = 2,88 \pm 0,04 \text{ g}$$

- positie : vertikaal
- positie : horizontaal

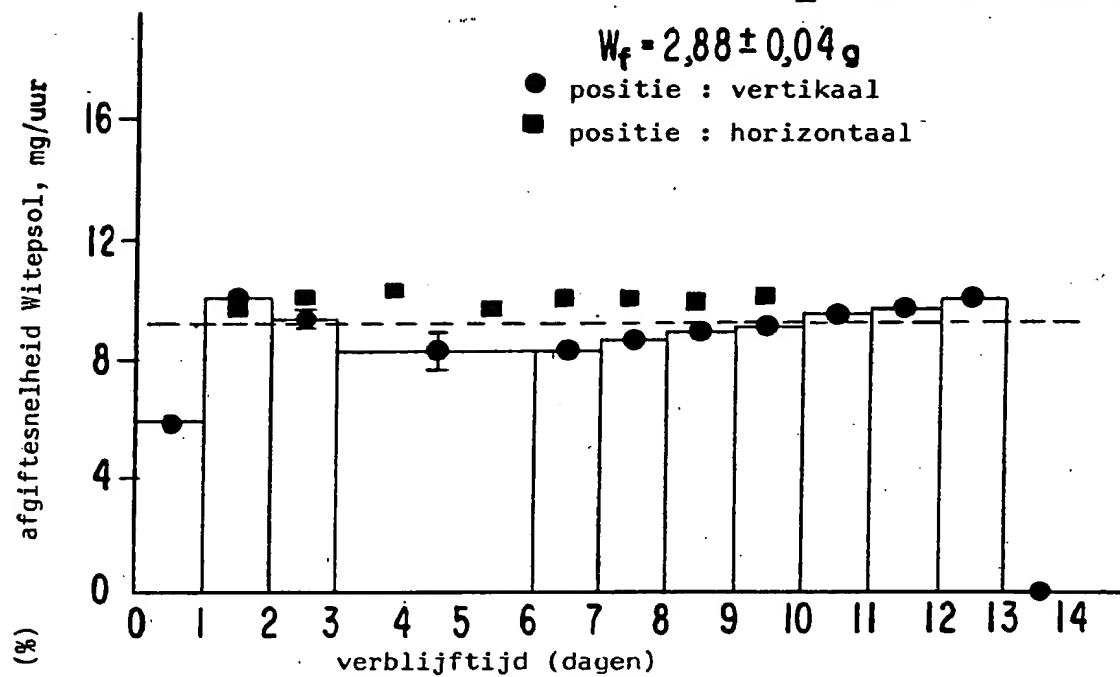
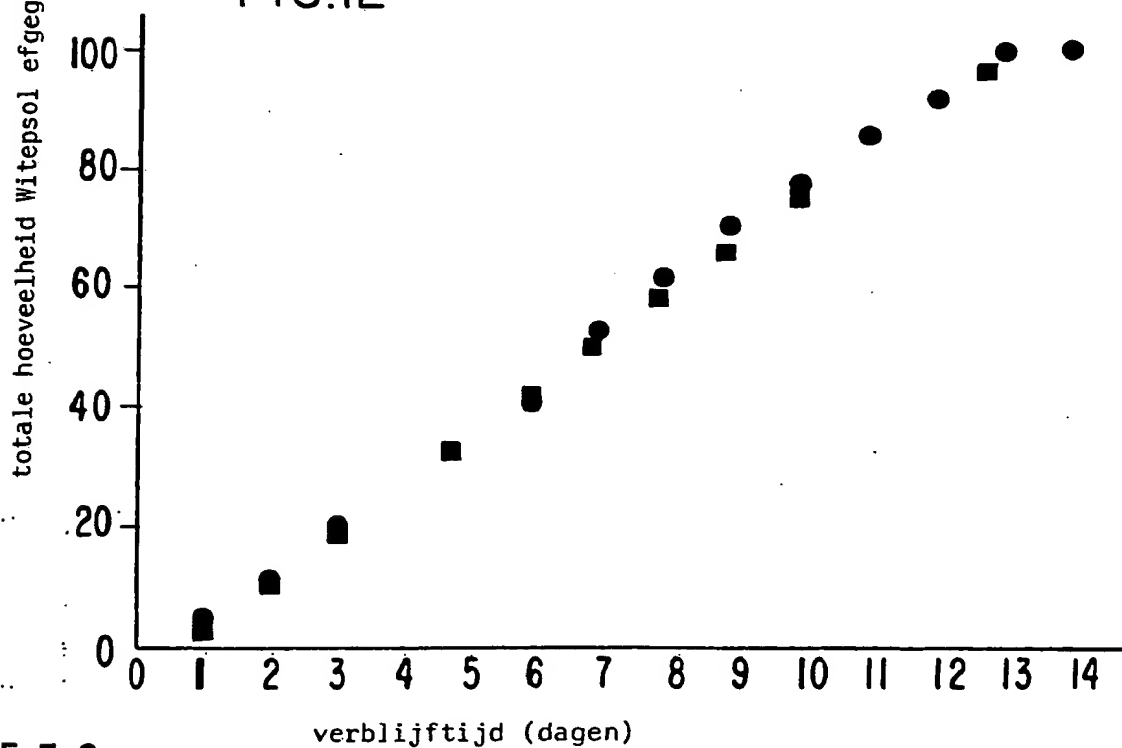


FIG.I2



8602556